

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO

FACULTAD DE QUÍMICA

DE COMPOSTELA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



Síntesis y evaluación biológica de nuevas benzodiazepinas

M^a Loreto Legerén Molina

Santiago de Compostela

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO

FACULTAD DE QUÍMICA

DE COMPOSTELA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

Síntesis y evaluación biológica de nuevas benzodiazepinas

Memoria que, para optar al grado de Doctor
por la Universidad de Santiago de Compostela, presenta

M^a Loreto Legerén Molina

Santiago de Compostela, Julio de 2010

D. Domingo Domínguez Francisco, Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Santiago de Compostela,

CERTIFICA: Que la memoria adjunta titulada “**Síntesis y evaluación biológica de nuevas benzodiazepinas**”, que para optar al grado de Doctora en Química presenta Dña. M^a Loreto Legerén Molina, ha sido realizada bajo su dirección en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica.

Considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral, autoriza su presentación en la Universidad de Santiago de Compostela.

Y para que así conste expide el presente certificado en Santiago de Compostela a 4 de mayo del 2010.

Fdo.: Domingo Domínguez Francisco

Agradecimientos

A mi familia, en el sentido más amplio de la palabra, por todo el apoyo y, sobre todo, paciencia.

A todos mis amigos por estar siempre dispuestos a soportar “asuntos benzodiazepínicos” a destiempo.

A mis compañeros de laboratorio por los buenos momentos pasados dentro y fuera de la facultad.

A Domingo Domínguez, por darme la oportunidad de trabajar bajo su dirección y de realizar esta Tesis.

A J. Ángel Fontenla, por introducirme en el mundo de la Farmacología y de los ratones. También por supuesto a todo su grupo de investigación: Luciana, Tania...

A M^a Isabel Cadavid y a Pepo por realizar los ensayos *in vitro* de mis compuestos.

A toda la gente que de alguna manera u otra ha cooperado en la realización de esta Tesis: Unidad de RMN (Ramón y Mencha), personal del CACTUS, Sra. Rosa...

Difusión de resultados

Parte del trabajo descrito en esta memoria ha dado lugar hasta el momento a las siguientes publicaciones y comunicaciones en congresos.

Publicaciones:

1. Legerén, L.; Gómez, E.; Domínguez, D., "Enantiospecific synthesis of 5-phenylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines", *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7174-7177.
2. Legerén, L.; Domínguez, D., "Synthesis of 5-arylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines under mild cyclodehydration conditions", *Tetrahedron* **2010**, 2718-2722
3. Legerén, L.; Domínguez, D., "Intramolecular N-arylation in heterocyclization: Synthesis of new pyrido-fused pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepinones", aceptada en *Tetrahedron Lett.*

Congresos:

1. Legerén, L.; Domínguez, D., "The synthesis of *cis* and *trans* 5-phenylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines", poster, 4SPJ-OCS (Santiago de Compostela, 8-11 IX 2006).
2. Legerén, L.; Domínguez, D., "Síntesis de nuevas pirrolobenzodiazepinas", poster, Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química (Toledo, 9-14 IX 2007).
3. Legerén, L.; Domínguez, D., "Synthesis of pyrido[f]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-ones", poster, 7th Spanish-Italian Symposium on Organic Chemistry. SISOC-7 (Oviedo, 7-10 IX 2008).
4. Liste, T.; Legerén, L.; Fontenla, J. A.; Domínguez, D., "Potential anxiolytic effect of 5-arylpyrrolo[1,4]benzodiazepine derivatives", poster, 32º Congreso de la Sociedad Española de Farmacología (León, Septiembre 2010).

INTRODUCCIÓN.....	1
1. Las Benzodiazepinas.....	6
1.1. Historia de las benzodiazepinas	7
1.2. Farmacología de las benzodiazepinas	9
1.3. Mecanismo de actuación	12
1.3.1. GABA	13
1.3.2. Farmacología de los subtipos de receptores GABA _A	16
2. Tipos de benzodiazepinas y principales actividades farmacológicas	16
2.1. Actividad de las 1,4-benzodiazepinas.	17
2.2. Actividad de las 5-fenil[1,4]benzodiazepin-2-onas	20
2.2.1. Síntesis de las 5-aril[1,4]benzodiazepinonas.	25
2.3. Actividad de las pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas (PBDs)	27
2.3.1. Síntesis de pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinonas (PBDs).	37
2.4. Actividad de las pirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4]benzodiazepinas.....	38
2.4.1. Síntesis de pirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4]benzodiazepinas.....	39
2.5. Importancia y actividad biológica de los xantenos	40
2.6. Importancia de la piridina y actividad biológica.....	44
2.7. Herramientas en el diseño de un fármaco	46
2.7.1. Regla del 5 de Lipinski (“Lipinski’s rule of five”).....	49
OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.....	51
I. <u>Síntesis de nuevas 5-arilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas</u>.....	53
II. <u>Síntesis de pirido[e]pirrolo[1,2-<i>a</i>][1,4]diazepin-10-onas</u>	54
III. <u>Síntesis de nuevas pirido[f]pirrolo[1,2-<i>a</i>][1,4]diazepin-7-onas</u>.....	55
IV. <u>Estudio de la actividad biológica</u>.....	56

RESULTADOS Y DISCUSIÓN	57
------------------------------	----

I. Síntesis de nuevas 5-arilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas.....59

1. Síntesis de la (+)-(14a*R*, 10a*S*)-6-metoxi-9,10a,11,12,13,14a-hexahidro-10*H*-pirrolo[1,2-*a*]xanten[1,9-*ef*][1,4]diazepin-10-ona (116).....59

1.1. Preparación de la *N*-(4-metoxi-9-oxo-9*H*-xanten-1-il)-L-prolinamida (131). 60

1.2. Ciclación N-C_{14a}..... 61

2. Síntesis de la 5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (117).....65

2.1. Preparación del precursor 135..... 66

2.1.1. Intentos de ciclación de 135..... 67

2.2. Preparación del precursor 136..... 68

2.2.1. Ciclación de 136 en condiciones ácidas. 69

2.2.2. Ciclación con ácidos de Lewis..... 74

2.2.3. Ciclodeshidratación térmica..... 74

3. Síntesis de la metilcarboxamida 118.79

4. Aproximación a la síntesis de derivados sustituidos de 117.81

4.1. Sustitución del fenilo en C₅ por un anillo heteroaromático 81

4.1.1. Aproximación a la síntesis de la (11a*S*)-5-piridin-2-il-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (121a)..... 81

4.1.2. Aproximación a la síntesis de la (11a*S*)-5-piridin-4-il-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (121b)..... 85

4.2. Introducción de sustituyentes aceptores en el fenilo en C₅..... 87

4.2.1. Aproximación a la síntesis de la (11a*S*)-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (121c) y la (11a*S*)-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (121d). 87

4.3. Introducción de sustituyentes dadores en el arilo de C₅. 90

4.3.1. Aproximación a la síntesis de la (11a*S*)-5-(4-metoxifenil)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (121e). 90

5. Síntesis de 5-fenilpirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepinas94

5.1. Síntesis de la 5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepina (119)..... 94

5.1.1. Síntesis de 119 a través del aminoalcohol 168. 95

5.1.2. Síntesis de 119 a través de la benzodiazepinona 117	99
5.2. Evaluación de la pureza enantiomérica de los productos.....	104
5.2.1. Derivatización de las pirrolobenzodiazepinas 119	104
5.2.2. Síntesis de rac- 119 con DL-prolina.....	106
5.2.3. Evaluación de 119 y 117 con un reactivo de desplazamiento quiral.	108
5.3. Síntesis de la (11a <i>S</i>)-10-metil-5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1- c][1,4]benzodiazepina (120).....	111
6. Síntesis de las 10-metil-5-arilpirrolo[2,1-<i>c</i>][1,4]benzodiazepinonas.....	112
6.1. La cuestión de la geometría de la amida.....	112
6.2. Síntesis de la 10-metil-5-fenil-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11 <i>H</i> -pirrolo[2,1- c][1,4]benzodiazepin-11-ona (118).....	114
6.3. Arilo con sustituyente dador de carga.	124
Síntesis de la 5-(4-metoxifenil)-10-metil-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11 <i>H</i> -pirrolo[2,1- c][1,4]benzodiazepin-11-ona (122e).....	124
6.4. Arilo con sustituyentes aceptores de carga.	127
6.4.1. Arilo con sustituyente aceptor débil	127
Síntesis de la 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-10-metil-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11 <i>H</i> - pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepin-11-ona (122d).	127
6.4.2. Arilo con sustituyente fuertemente aceptor.	130
Aproximación a la síntesis de la 10-metil-5-(4-nitrofenil)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro- 11 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepin-11-ona (122f).....	130
6.4.3. Sustituyente heteroaromático en C ₅	132
6.4.3.1. Síntesis de la 10-metil-5-(piridin-2-il)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11 <i>H</i> - pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepin-11-ona (122a).....	132
6.4.3.2. Síntesis de la 10-metil-5-(piridin-4-il)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11 <i>H</i> - pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepin-11-ona (122b).	139
II. Síntesis de pirido[<i>e</i>]pirrolo[1,2-<i>α</i>][1,4]benzodiazepinas.....	144
1. Síntesis de la (9a<i>S</i>)-5,7,8,9a,11-hexahidro-10<i>H</i>-pirido[2,3-<i>e</i>]pirrolo[1,2- <i>α</i>][1,4]diazepin-10-ona (123a).....	144
1.1. Ciclación mediante la formación del enlace C ₅ -N ₆ (ruta “A”)	144
1.2. Ciclación mediante la formación del enlace C _{11a} -N ₁₁ (ruta “B”).....	151
1.2.1. Aproximación a la síntesis del análogo bencénico 202	152
1.2.2. Síntesis de la (9a <i>S</i>)-5,7,8,9,9a,11-hexahidro-10 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>e</i>]pirrolo[1,2- <i>α</i>][1,4]diazepin-10-ona (123a).	155
1.2.2.1. Preparación de los precursores 219 y 221	155

1.2.2.2. Ciclación	159
1.2.3. Síntesis de la (9a <i>S</i>)-7,8,9,9a,10,11-hexahidro-5 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>e</i>]pirrolo[1,2- <i>α</i>][1,4]diazepina (222).	164
1.2.4. Síntesis de nuevas pirido[<i>e</i>]pirrolo[1,2- <i>α</i>][1,4]diazepinonas	166
1.2.4.1. Aproximación a la síntesis de la (9a <i>S</i>)-5,7,8,9,9a,11-hexahidro-10 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>e</i>]pirrolo[1,2- <i>α</i>][1,4]diazepin-10-ona (123b).	167
1.2.4.2. Aproximación a la síntesis de la (6a <i>S</i>)-5,6a,7,8,9,11-hexahidro-6 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>e</i>]pirrolo[1,2- <i>α</i>][1,4]diazepin-6-ona (123c)	169
III. Síntesis de nuevas pirido[<i>f</i>]pirrolo[1,2-<i>α</i>][1,4]diazepin-7-onas.	171
1. Síntesis de la (7a <i>S</i>)-5,6,7a,8,9,10-hexahidro-7 <i>H</i> -pirido[3,2- <i>f</i>]pirrolo[1,2- <i>α</i>][1,4]diazepin-7-ona (125a) y su metilderivado 126a	171
1.1. Aproximación tándem N-arilación/ciclocondensación (ruta “A”).....	172
1.1.1. Estudio de la reacción de N-arilación.....	173
1.1.2. Reacción de Sustitución Nucleófila Aromática (S _N Ar)	175
1.2. Aproximación a través de una imidazolidinona (ruta “B”).....	180
1.3. Aproximación sintética mediante ciclación C _{11a} -N ₁₁ (ruta “C”).....	183
1.3.1. Intentos de ciclación de la amida secundaria 264	188
1.3.2. Ciclación de las amidas terciarias 279 y 281 : Obtención de 126a	194
Obtención de 126a	200
2. Síntesis de la (7a <i>S</i>)-6-metil-5,6,7a,8,9,10-hexahidro-7 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>f</i>]pirrolo[1,2- <i>α</i>][1,4]diazepin-7-ona (126b).....	207
3. Síntesis de la (7a <i>S</i>)-6-metil-7a,8,9,10-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>f</i>]pirrolo[1,2- <i>α</i>][1,4]diazepin-7-ona (126c).	211
IV. Ensayos Biológicos	220
1. Predicción de propiedades farmacocinéticas.....	220
2. Ensayos biológicos <i>in Vitro</i>	224
3. Ensayos biológicos <i>in Vivo</i>	228
3.1. Ensayo de campo abierto (Open Field)	229
3.1.1. Descripción del ensayo.....	229
3.1.2. Resultados	231
3.1.3. Observaciones y conclusiones.....	235
3.2. Test del laberinto elevado en cruz-LEC (Elevated Plus Maze-EPM)	236
3.2.1. Descripción del ensayo.....	236

3.2.2. Resultados y Conclusiones	238
CONCLUSIONES.....	247
PARTE EXPERIMENTAL.....	253
Procedimientos generales.	255
<u>I. Síntesis de nuevas 5-arilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas.....</u>	257
1. Síntesis de la (+)-(14aR, 10aS)-6-metoxi-9,10a,11,12,13,14a-hexahidro-10H-pirrolo[1,2-a]xanten[1,9-ef][1,4]diazepin-10-ona (116).....	257
Obtención de la 4-metoxi-1-nitro-9H-xanten-9-ona (128)	257
Obtención de la 1-amino-4-metoxi-9H-xanten-9-ona (129).	258
Obtención del (2S)-2-{[(4-metoxi-9-oxo-9H-xanten-1-il)amino]carbonil} pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (130).	259
Obtención de la <i>N</i> -(4-metoxi-9-oxo-9H-xanten-1-il)-L-prolinamida (131).	260
Obtención de la (+)-(14aR, 10aS)-6-metoxi-9,10a,11,12,13,14a-hexahidro-10H-pirrolo[1,2-a]xanten[1,9-ef][1,4]diazepin-10-ona (116)	261
2. Síntesis de la 5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (117).....	263
Obtención del (S)-2-{[(2-benzoilfenil)amino]carbonil}pirrolidin-1-carboxilatode <i>terc</i> -butilo (134).	263
Obtención del (2S)-2-{[(2-[hidroxi(fenil)metil]fenil)amino]carbonil}pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (135).	265
Obtención de la <i>N</i> -(2-benzoilfenil)-L-prolinamida (138).	267
Obtención de la <i>N</i> -[2-[hidroxi(fenil)metil]fenil]-L-prolinamida (136).	269
Obtención de la (5R, 11aS)- y (5S, 11aS)-5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-11H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepin-11-ona (117).....	271
3. Síntesis de la metilcarboxamida 118.	273
Obtención de la (5R, 11aS)- y (5S, 11aS)-10-metil-5-fenil-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (118).....	273
5. Síntesis de 5-fenilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas	274
Obtención del (S)- y (R)- fenil(2-{[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]amino}fenil)metanol (168).	274
Obtención de la (5S, 11aS)-5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina (<i>trans</i> -119) y de la (5R, 11aS)-5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina (<i>cis</i> -119)	276

Obtención de la (5 <i>R</i> , 11 <i>aS</i>)-5-fenil-10- <i>L</i> -prolin-2,3,5,10,11,11 <i>a</i> -hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepina (<i>cis</i> - 170).	279
Obtención de la (5 <i>R</i> , 11 <i>aS</i>)- y (5 <i>S</i> , 11 <i>aS</i>)- 5-fenil-10- <i>L</i> -prolin-2,3,5,10,11,11 <i>a</i> -hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepina (170).....	281
6. Síntesis de las 10-metil-5-arilpirrolo[2,1-<i>c</i>][1,4]benzodiazepinonas.....	283
Obtención del (+)-(<i>S</i>)-2-[[2-(benzoilfenil)(metil)amino]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (173).	283
Obtención de la (-)-(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-benzoilfenil)- <i>N</i> -metil- <i>L</i> -prolinamida (174).....	285
Obtención de la (5 <i>R</i> [*] , 11 <i>aS</i> [*])- y la (5 <i>S</i> [*] , 11 <i>aS</i> [*])-10-metil-5-fenil-1,2,3,5,10,11 <i>a</i> -hexahidro-11 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepin-11-ona (118).	286
Obtención de la (5 <i>R</i> [*] , 11 <i>aS</i> [*])- y la (5 <i>S</i> [*] , 11 <i>aS</i> [*])-10-metil-5-fenil-1,2,3,5,10,11 <i>a</i> -hexahidro-11 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepin-11-ona (118).	288
 II. Síntesis de pirido[e]pirrolo[1,2-<i>a</i>][1,4]benzodiazepin-10-onas.....	289
1. Síntesis de la (9<i>aS</i>)-5,7,8,9<i>a</i>,11-hexahidro-10<i>H</i>-pirido[2,3-<i>e</i>]pirrolo[1,2-<i>a</i>][1,4]diazepin-10-ona (123<i>a</i>).	289
Obtención del (2-aminopiridin-3-il)metanol (193).....	289
Obtención del (2 <i>S</i>)-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]amino]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (194).	290
Obtención de (2 <i>S</i>)-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il](metil)amino]carbonil] pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (195).	292
Obtención del 2-aminonicotinaldehído (200).	294
Obtención del (2-bromofenil)metanol (204).	295
Obtención del 1-bromo-2-(clorometil)benceno (205).	296
Obtención de 2-yodobencil-4-metilbencenosulfonato (207).	297
Obtención de 1-(clorometil)-2-yodobenceno (208).....	298
Obtención de 1-(2-yodobencil)- <i>L</i> -prolinamida (209).....	299
Obtención de la (<i>S</i>)- <i>N</i> -1-bis(2-bromobencil)pirrolidin-2-carboxamida (212).	301
Obtención del 2-bromonicotinaldehído (213)	303
Obtención del (2-bromopiridin-3-il)metanol (214)	304
Obtención del (2-cloropiridin-3-il)metanol (216).....	305
Obtención de la 2-bromo-3-(clorometil)piridina (218)	306
Obtención del (2-bromopiridin-3-il)metil-4-metilbencenosulfonato (217)	307
Obtención de la 2-cloro-3-(clorometil)piridina (220).....	308
Obtención de 1-[(2-bromopiridin-3-il)metil]- <i>L</i> -prolinamida (219).....	309
Obtención de la 1-[(2-cloropiridin-3-il)metil]- <i>L</i> -prolinamida (221).....	311

Obtención de la (9a <i>S</i>)-5,7,8,9,9a,11-hexahidro-10 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>e</i>]pirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4]diazepin-10-ona (123a).	312
Obtención de la (9a <i>S</i>)-5,7,8,9,9a,11-hexahidro-10 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>e</i>]pirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4]diazepin-10-ona (123a).	313
Obtención de la (9a <i>S</i>)-7,8,9,9a,10,11-hexahidro-5 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>e</i>]pirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4]diazepina (222).	314

III. Síntesis de nuevas pirido[*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-onas. 315

1. Síntesis de la (7a*S*)-6-metil-5,6,7a,8,9,10-hexahidro-7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-ona (126a**)..... 315**

Obtención de la (7a <i>S</i>)-3-(2-bromopiridin-3-il)-hexahidropirrolo[1,2- <i>e</i>]imidazol-1-ona (256).	315
Obtención de la [(2-cloropiridin-3-il)metil]amina (262).	317
Obtención del (2 <i>S</i>)-2-({[(2-cloropiridin-3-il)metil]amino}carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (263).	319
Obtención de la <i>N</i> -[(2-cloropiridin-3-il)metil]- <i>L</i> -prolinamida (264).	321
Obtención de la (7a <i>S</i>)-2-[(2-cloropiridin-3-il)metil]-3-propilhexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>]imidazol-1-ona (265).	322
Obtención de la <i>N</i> -[(2-bromopiridin-3-il)metilen]-1-fenilmetanamina (267).	323
Obtención de la <i>N</i> -[(2-cloropiridin-3-il)metil]-1-fenilmetanamina (269).....	324
Obtención de la <i>N</i> -bencil-1-(2-bromopiridin-3-il)metanamina (268).	325
Obtención de la <i>N</i> -bencil-1-(2-cloropiridin-3-il)metanamina (270).....	326
Obtención de la <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -[(2-bromopiridin-3-il)metil]acetamida (272).	328
Obtención de la <i>N</i> -[(2-bromopiridin-3-il)metilen]metanamina (274).	329
Obtención de la <i>N</i> -[(2-cloropiridin-3-il)metilen]metanamina (276).	330
Obtención de la [(2-bromopiridin-3-il)metil]metilamina (275).	331
Obtención de la [(2-cloropiridin-3-il)metil]metilamina (277).	332
Obtención del (2 <i>S</i>)-2-({[(2-bromopiridin-3-il)metil](metil)amino}carbonil)pirrolidincarboxilato de <i>terc</i> -butilo (278).....	333
Obtención de (2 <i>S</i>)-2-({[(2-cloropiridin-3-il)metil](metil)amino}carbonil)pirrolidincarboxilato de <i>terc</i> -butilo (280).....	335
Obtención de la <i>N</i> -[(2-bromopiridin-3-il)metil]- <i>N</i> -metil- <i>L</i> -prolinamida (279).	337
Obtención de la <i>N</i> -[(2-cloropiridin-3-il)metil]- <i>N</i> -metil- <i>L</i> -prolinamida (281).	339
Síntesis de la (7a <i>S</i>)-6-metil-5,6,7a,8,9,10-hexahidro-7 <i>H</i> -pirido[3,2- <i>f</i>]pirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4]diazepin-7-ona (126a)	341

2. Síntesis de la (7a*S*)-6-metil-5,6,7a,8,9,10-hexahidro-7*H*-pirido[4,3-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-ona (126b).....343

Obtención de la (7a*S*)-6-metil-5,6,7a,8,9,10-hexahidro-7*H*-pirido[4,3-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-ona (126b). 343

3. Síntesis de la (7a*S*)-6-metil-7a,8,9,10-tetrahidro-5*H*-pirido[3,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-ona (126c).345

Obtención de la *N*-[(4-bromopiridin-3-il)metil]-*N*-metil-L-prolinamida (293). 345

Obtención de la *N*-[(4-bromopiridin-3-il)metil]-*N*-metil-L-prolinamida (293). 346

Obtención de la (7a*S*)-6-metil-5,6,7a,8,9,10-hexahidro-7*H*-pirido[3,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-ona (126c)..... 347

ESPECTROS.....349

Abreviaturas

Å	Amstrong	FAB	<i>Fast Atom Bombardment</i>
ADN	ácido desoxirribonucleico	FLU	Flumazenilo
Anh	anhidro	g	gramo
ARN	ácido ribonucleico	h	hora
Ar	aromático	HOBt	hidroxibenzotriazol
AR	alta resolución	HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>
aq	acuosa	HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
BINAP	[2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]	hplc	<i>High Pressure Liquid Chromatography</i>
Bmim	1-butil-3-metilimidazolio hexafluorofosfato	Hz	hertzio
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil	IBX	Ácido 2-Iodoxibenzoico
BR	baja resolución	IE	impacto electrónico
BZD	benzodiazepina	i.p.	intraperitoneal
c	tetraplete	IQ	ionización química
°C	grado centígrado	IR	espectroscopía infrarroja
cat.	catalítico	<i>J</i>	constante de acoplamiento
CFIB	cloroformiato de isobutilo	Kg	kilogramo
CG	cromatografía de gases	LDA	diisopropilamiduro de litio
cmcentímetro		m	multiplete
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>	M	molar
cuant.	cuantitativo	M ⁺	ión molecular
δ	desplazamiento químico	Me	metil
d	doblete	mg	miligramo
Δ	calor	MHz	megahertzio
DCC	diciclohexilcarbodiimida	min	minuto
DCM	diclorometano	mmol	milimol
dd	doble doblete	m/z	relación masa/carga
ddd	doble doblete de dobletes	NAD	dinucleótido de nicotinamida y adenina
DEAD	azadicarboxilato de dietilo	nOe	Efecto Nuclear Overhauser
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>	pág.	página
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina	PBD	pirrolobenzodiazepina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	p.f.	punto de fusión
dppm	[bis(difenilfosfino)metano]	Ph	fenil
D-S	Dean-Stark	PhMe	tolueno
DZP	Diazepam	pp	páginas
DMSO	dimetilsulfóxido	PPA	ácido polifosfórico
ee	exceso enantiomérico	ppm	partes por millón
Ed.	editorial	PTZ	pentilentetrazol
EM	Espectrometría de masas	py	piridina
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida	rac	racémico
equiv	equivalentes	rdto.	Rendimiento

R _f	factor de retención
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singlete
s	segundo
S _N Ar	Sustitución nucleófila aromática
SSF	solución salina fisiológica
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
ss	siguientes
s.p.	sustancia de partida
THF	tetrahidrofurano
T.L.C.	<i>Thin layer chromatography</i>
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMS	trimetilsilil
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
UV	ultravioleta
W	vatio

INTRODUCCIÓN

La química heterocíclica constituye, hoy en día, una parte importante de la química orgánica sintética. Esto es debido, principalmente, al hecho de que los compuestos heterocíclicos se encuentran muy extendidos en la Naturaleza: son heterociclos los carbohidratos como la glucosa (**1**), algunos pigmentos naturales como la hemina (**2**) y la clorofila (**3**); también muchas enzimas, coenzimas y vitaminas poseen este tipo de estructuras (Figura 1).¹

La formación de un complejo oxígeno-hemina reversible es lo que le permite a la hemoglobina transportar oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos. La clorofila (**3**) es un pigmento natural verde que funciona como catalizador para la fotosíntesis. La forma ionizada del ácido ascórbico (**4**) actúa como agente reductor (antioxidante) y la Vitamina B₂ (**5**) es un precursor del FAD (dinucleótido de flavina y adenina), transportador electrónico de gran importancia en el metabolismo humano.²

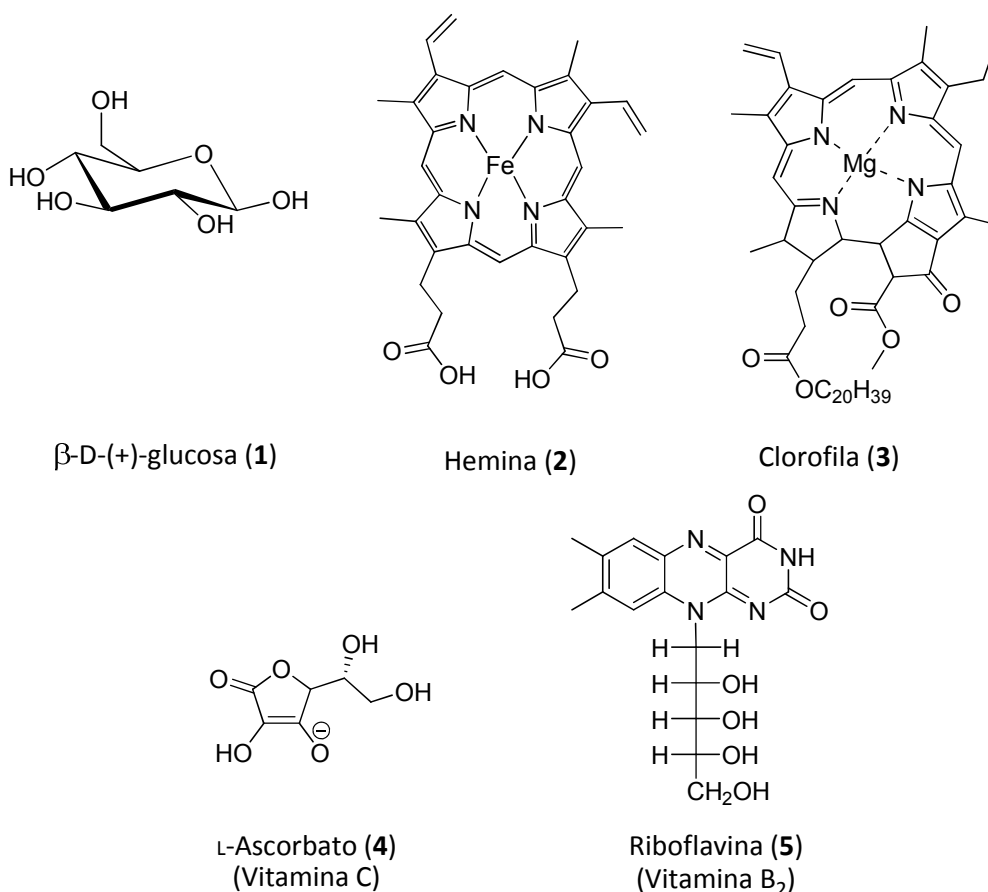


Figura 1. Estructuras de algunos compuestos heterocíclicos naturales.

¹ Morrison, R. T.; Boyd, R. N. *Organic Chemistry*, **1992**. Ed. Prentice Hall pp 1058 y ss.

² Stryer, L. *Bioquímica*, 4ª Ed, Ed Reverté, S.A., **1995**.

Las bases fundamentales del ADN y ARN también son de naturaleza heterocíclica las cuales, unidas a largas cadenas de ácidos nucleicos, hacen posible la transmisión de la información genética (Figura 2).

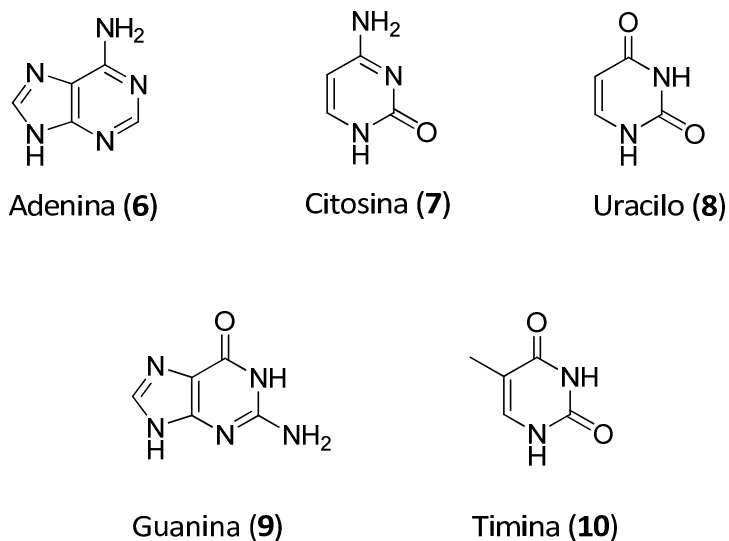


Figura 2. Bases heterocíclicas del ADN y ARN.

Además, desde los principios de la química orgánica se sabe que muchas de las propiedades curativas de un gran número de medicamentos se deben principalmente a la existencia de heterociclos en sus estructuras.

Así, podemos destacar gran número de compuestos heterocíclicos naturales con interesantes propiedades biológicas. Algunos ejemplos son: la quinina (**11**, fármaco antipalúdico), la morfina (**12**, potente analgésico y sedante), la cafeína (**13**, estimulante del SNC), el eucaliptol (**14**, antiséptico respiratorio), diversos antibióticos β -lactámicos (**15**, penicilinas y **16**, cefalosporinas) y la nicotina (**17**, estimulante y bloqueante ganglionar) (Figura 3).

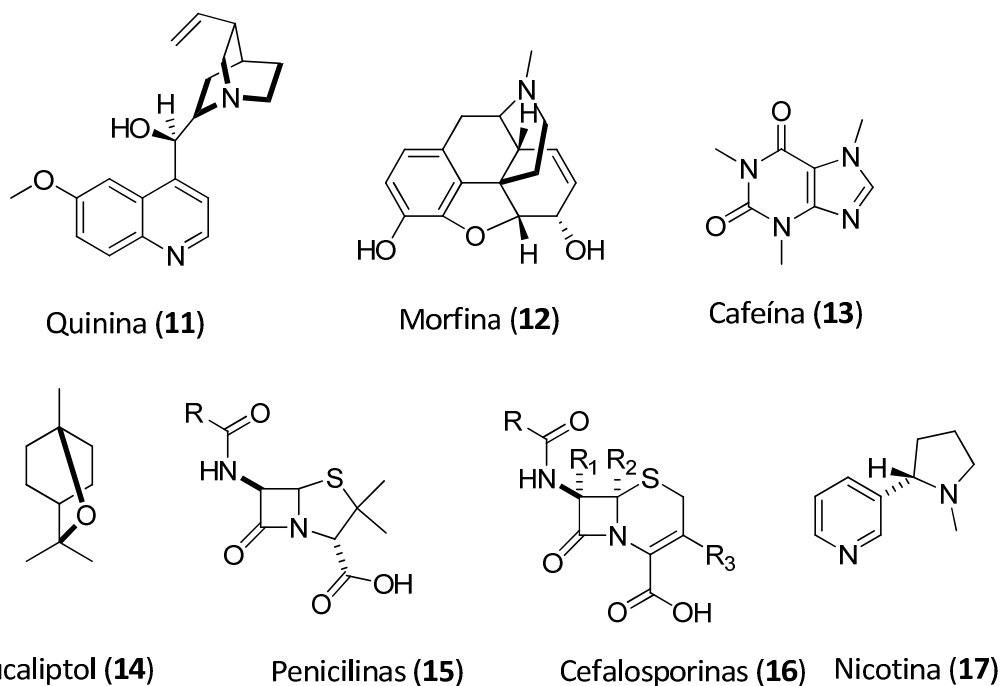


Figura 3. Compuestos heterocíclicos naturales con efectos farmacológicos.

A lo largo de la historia de la química orgánica, la preparación de nuevos compuestos que puedan tener actividades semejantes a los medicamentos naturales, ha ido cobrando cada vez mayor interés. Así, se han sintetizado multitud de nuevas sustancias con estructura parcial o totalmente heterocíclica, que actualmente se emplean como potentes fármacos.

Algunos ejemplos serían: la nevirapina (**18**, fármaco anti-VIH), el 5-fluorouracilo (**19**, antitumoral para tratamiento de adenocarcinomas), el ondansetrón (**20**, empleado para trastornos digestivos), el midazolam (**21**, anestésico), el flumazenilo (**22**, antagonista de las benzodiazepinas), el zolpidem (**23**, fármaco hipnótico)...

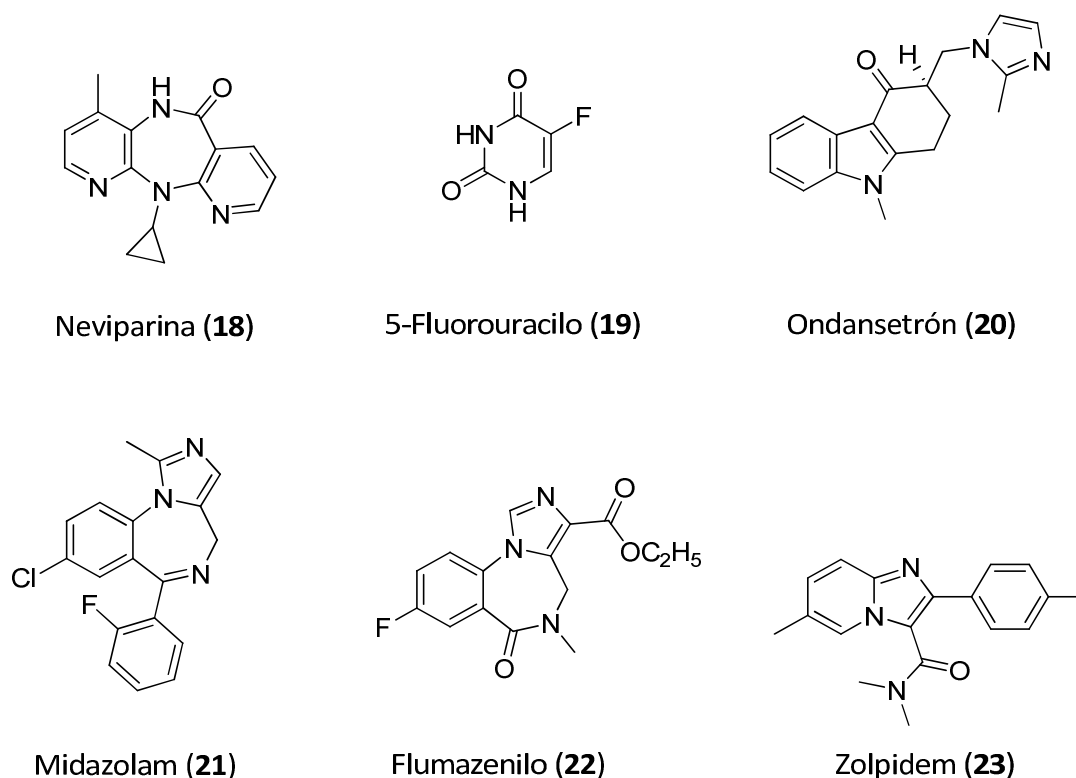


Figura 4. Fármacos de naturaleza heterocíclica.

Dentro de este tipo de compuestos, juegan un papel de gran importancia las benzodiazepinas, en las que centraremos nuestro estudio.

1. Las Benzodiazepinas

Denominamos benzodiazepinas a aquellos compuestos cuya estructura contiene un anillo bencénico (**A**) fusionado a uno heteroaromático de 7 eslabones conteniendo dos nitrógenos (**B**). La posición relativa entre estos últimos determinará el que sean 1,4-benzodiazepinas, 1,5-benzodiazepinas... Este tipo de compuestos encajan dentro de la categoría de “estructuras privilegiadas” por lo que son activas frente a diversas dianas biológicas, lo que les confiere gran interés farmacológico (Figura 5).

Desde que en 1988 Evans y sus colaboradores definieron este término, se considera a las benzodiazepinas como “estructuras privilegiadas”,³ entendiéndose como tales aquellos fragmentos moleculares singulares capaces de proporcionar ligandos para distintos receptores. Esto se le puede aplicar a este tipo de sistemas porque se ha encontrado que un grupo de benzodiazepinas distintas pero con el mismo núcleo estructural, tienen afinidad por diferentes tipos de receptores.

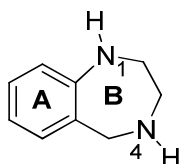


Figura 5. Esqueleto básico de una 1,4-benzodiazepina.

Las benzodiazepinas (BZDs), por su baja toxicidad y su alta eficacia, son los antipsicóticos más utilizados actualmente en todo el mundo. Sirva como ejemplo el que en USA se llegaron a consumir hasta 800 toneladas en un solo año (1983).⁴

1.1. Historia de las benzodiazepinas

La primera vez que se prepararon, aislaron y caracterizaron este tipo de compuestos fue en los años 50 en el laboratorio de Sternbach,⁵ que las descubrió de un modo casual.

A mediados de los años 50, cuando los tranquilizantes - una nueva clase de agentes terapéuticos - comenzaron a tener una gran demanda y desarrollo, grandes empresas farmacéuticas incentivaron el estudio y preparación de los mismos. Dentro de este gran proyecto, Sternbach y su equipo de investigación centraron su estudio en las benzheptoxdiazinas por cumplir éstas todas las premisas necesarias para constituir un buen objetivo dentro de este tipo de estudios: eran compuestos relativamente

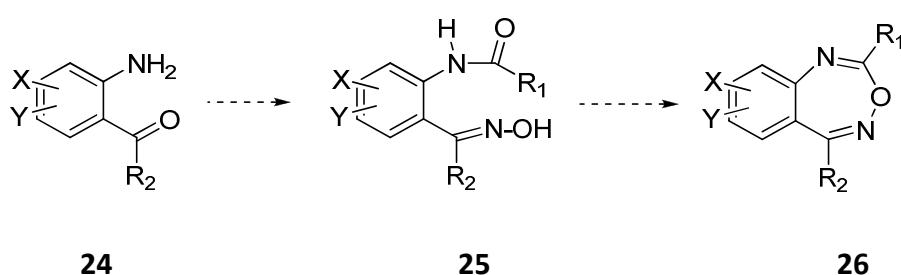
³ Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfieldt, J. J. *Med. Chem.* **1988**, 31, 2235-2246.

⁴ Williams, M. J. *Med. Chem.* **1983**, 26, 619-628.

⁵ Sternbach, L. H. *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 1-7.

inexplorados, accesibles de una manera químicamente sencilla, susceptibles de experimentar una gran multiplicidad de variaciones en su estructura, ofrecen algunos retos químicos y poseen, por su naturaleza heterocíclica, una gran potencialidad farmacológica.

Así, diseñaron la síntesis de las benzheptoxdiazinas tal y como se muestra en el esquema 1. Esta estrategia sintética permitiría la obtención de las moléculas objetivo de una manera expeditiva y eficaz, a la vez que ofrecía una gran versatilidad por la facilidad de introducir modificaciones en las sustancias de partida.



Esquema 1. Síntesis de benzheptoxdiazinas diseñada por Sternbach.

Una vez sintetizados los primeros ejemplos, a la luz de los datos de caracterización obtenidos, pudieron constatar que en vez de obtener las benzheptoxdiazinas deseadas habían preparado las correspondientes quinazolininas **27** (Figura 6). Teniendo en cuenta la amplia actividad farmacológica de la quinazolininas, decidieron enfocar entonces su trabajo hacia este tipo de compuestos, relativamente inexplorados por esas fechas.

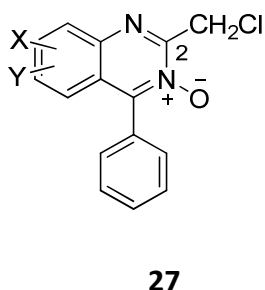
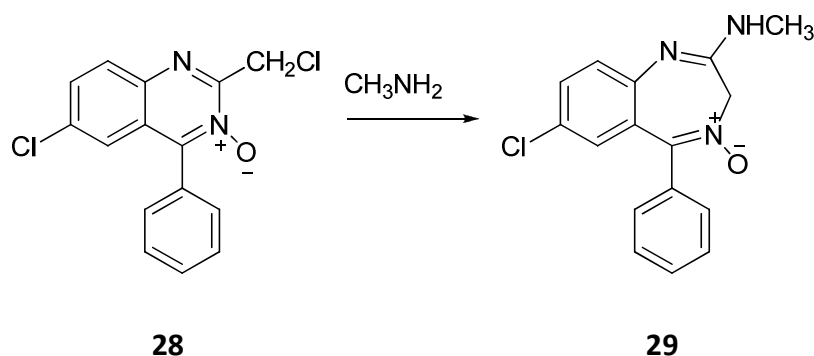


Figura 6. Estructura de la quinazolinina obtenida por Sternbach.

Partiendo entonces de este resultado y con el objetivo de introducir sustitución en la cadena de la posición 2, trataron la quinazolina **28** con metilamina para la obtención de una amina alcalina con gran posibilidad de variación en la cadena. Al llevar a cabo dicha reacción, observaron que no se producía la sustitución esperada, sino que se obtenía la benzodiazepina oxigenada **29**.⁶



Esquema 2. Obtención de la primera benzodiazepina a partir de una quinazolina.

Dicho clordiazepóxido (**29**) fue sometido a los ensayos biológicos pertinentes, pudiendo observarse que poseía propiedades biológicas interesantes, llegando a mostrar mayor actividad ansiolítica que los medicamentos al uso.

1.2. Farmacología de las benzodiazepinas

Lo siguiente que se plantearon, fue la realización de un estudio completo de la relación estructura-actividad de estos compuestos, y la introducción de variaciones en el núcleo básico de la benzodiazepina para obtener una mayor cantidad de análogos potencialmente activos.⁷ De esta manera se fueron descubriendo las primeras 1,4-benzodiazepinas con efectos biológicos concretos, que se fueron incorporando paulatinamente a la industria farmacéutica, empleándose como medicamentos para una gran variedad de trastornos, psicológicos en su mayoría, actuando como potentes ansiolíticos, hipnóticos y antiepilépticos. Los primeros y principales ejemplos se muestran en la figura:

⁶ Sternbach, L. H.; Reeder, E. J. *Med. Chem.* **1961**, 26 (4), 1111-1118.

⁷ Sternbach, L. H.; Fryer, R. I.; Keller, O.; Metlesics, W.; Sach, G.; Steiger, N. *J. Med. Chem.* **1963**, 6, 261-265.

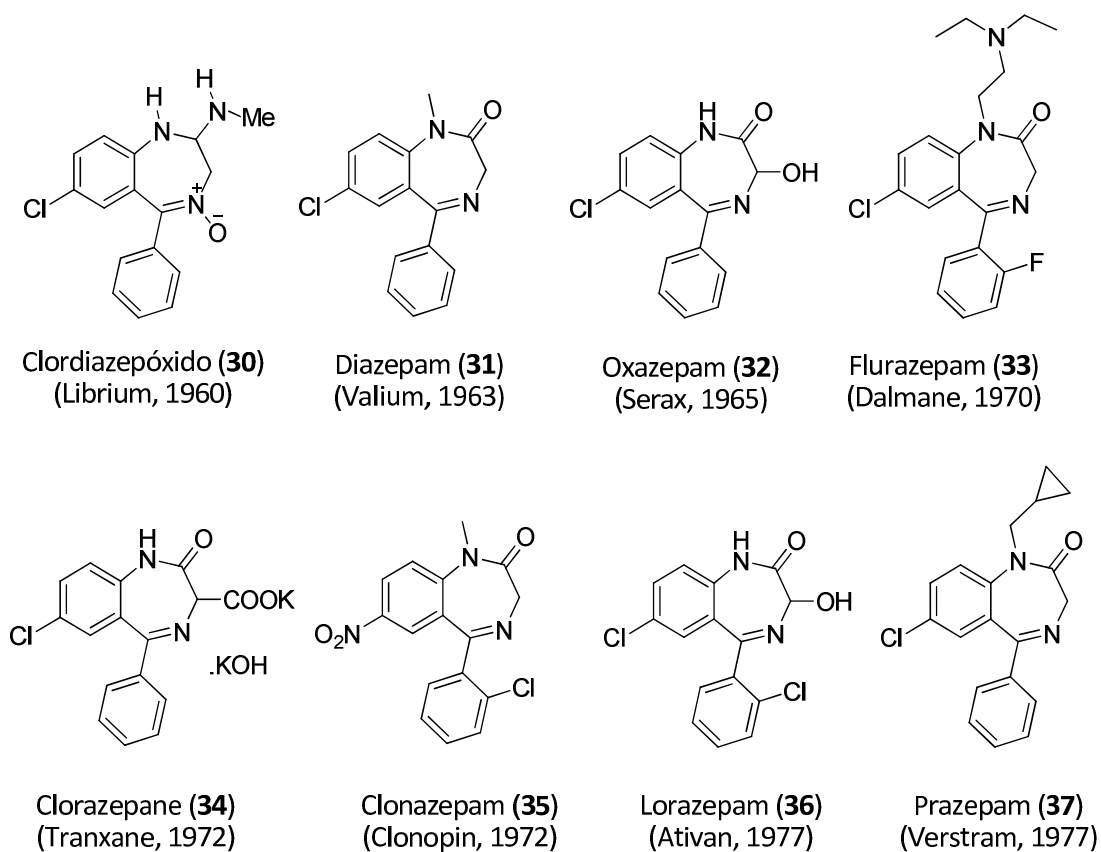
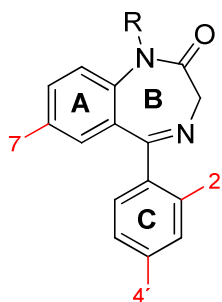


Figura 7. Estructuras de las primeras benzodiazepinas sintetizadas con actividad farmacológica (entre paréntesis el nombre del medicamento y el año de lanzamiento).

A la vista de los resultados, se pudieron establecer una serie de relaciones estructura-actividad que determinaron el efecto de los diversos sustituyentes en la actividad de las benzodiazepinas, lo que resulta de gran interés para el diseño y preparación de nuevos compuestos.

Tabla 1: Efecto de los sustituyentes en la actividad de las benzodiazepinas

Anillo	Sustitución	Efecto
Anillo A	C ₇	Atractores (NO ₂ , Hal, CF ₃): aumenta la actividad
		Dadores: disminuye la actividad
	C ₆ , C ₈ ó C ₉	Disminuye actividad
Anillo B	R = Me	Aumenta actividad
	R = más voluminoso que Me	Disminuye actividad (^t Bu: inactivo)
Anillo C	Halógeno en C _{2'}	Aumenta actividad
	C _{4'}	Disminuye actividad

Los siguientes estudios que se llevaron a cabo, en estos primeros pasos en la preparación de benzodiazepinas, consistieron principalmente en la variación de la sustitución en C₅. Como resultados más relevantes cabe destacar la sustitución del benceno por un núcleo piridínico, llegando así al Bromazepam (**38**) del que es conocida su actividad como potente ansiolítico y relajante muscular; y la introducción en dicha posición de un ciclohexenilo, originando Tetrazepam (**39**) que actúa de manera semejante al anterior. La introducción de un pirrol dio lugar a **40** que inhibe la replicación del VIH⁸ (Figura 8).

⁸ Hsu, M. C.; Schutt, A. D.; Holly, M.; Slice, L. W.; Sherman, M. I.; Richman, D. D.; Potash, M. J.; Volsky, D. J. *Science* **1991**, 254, 1799-1802.

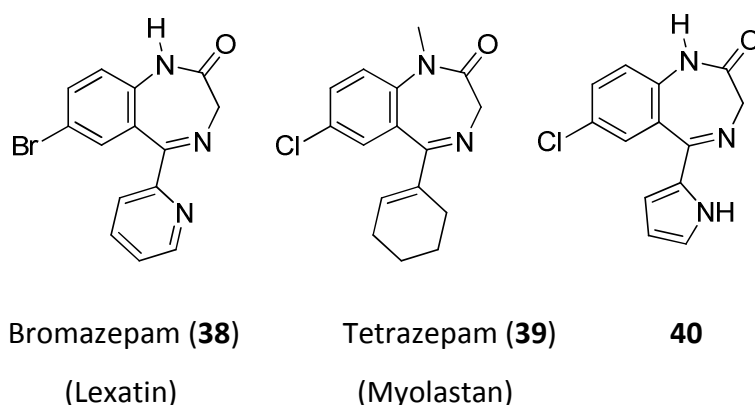


Figura 8. Benzodiazepinas sustituidas en C₅ (entre paréntesis el nombre comercial).

Todos estos estudios reafirman la posibilidad de considerar a este tipo de compuestos como “estructuras privilegiadas”, ya que demuestran tener una gran potencialidad al introducir ligeras modificaciones estructurales.³ Esto se ha podido comprobar, por ejemplo, al observar que presentan afinidad por el receptor de la colecistoquinina (CCK) y que, modificando ligeramente la estructura, también por los receptores gástricos y benzodiazepínicos específicos centrales. Además, el mismo esqueleto estructural también funciona como antagonista de la neuroquinina-1, como inhibidor enzimático de secretrasa o farnesil transferasa y como ligandos de canal iónico o moduladores rectificadores de potasio.⁹

1.3. Mecanismo de actuación

La amplia y diversa actividad de las benzodiazepinas se atribuye principalmente a la interacción de las mismas con una gran variedad de receptores presentes en el cuerpo humano, así como por la modulación alostérica que ejercen en diversos neurotransmisores implicados en multitud de procesos como son la acetilcolina, la serotonina, norepinefrina, dopamina y el AMP cíclico. En concreto, el amplio espectro de efectos biológicos de las benzodiazepinas se relaciona principalmente, con la interacción de las mismas con los receptores del sistema GABAérgico. Por ello, para una mayor comprensión de la potencialidad y efectividad de este tipo de compuestos,

⁹ Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893-930.

vamos a describir brevemente el funcionamiento y características generales de estos receptores fisiológicos.

La acción molecular de las benzodiazepinas se basa en la fijación específica de las mismas a sitios estrechamente relacionados con las sinapsis GABA, y a la interacción con un sitio concreto localizado en el complejo molecular del receptor GABA; como resultado de esta interacción sobreviene una modulación alostérica en el complejo.¹⁰

1.3.1. GABA

El GABA es el neurotransmisor inhibitor más importante del Sistema Nervioso Central (SNC) y se encuentra ampliamente distribuido en el mismo.

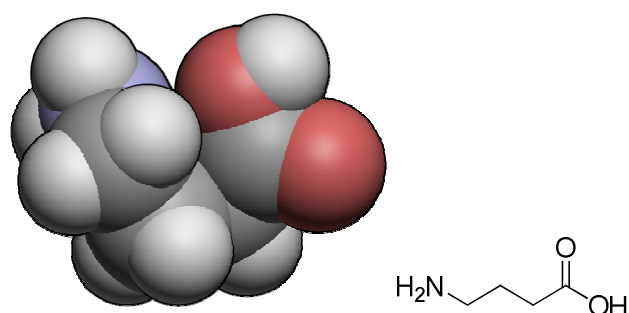


Figura 9. Estructura del neurotransmisor fisiológico GABA.

Este neurotransmisor tiene diversos receptores que se han clasificado en tres tipos distintos: GABA_A, GABA_B y GABA_C. El GABA_A es el que está implicado en todos los procesos relacionados con la neuroquímica de la ansiedad; el GABA_B sin embargo, se relaciona con la modulación de diversos trastornos motores y del GABA_C, aun se desconoce su implicación funcional. Por tanto, teniendo en cuenta que un gran número de benzodiazepinas presentan actividades ansiolíticas, nos centraremos en el estudio del receptor GABA_A.

El receptor GABA_A es miembro de la familia de receptores asociados a canales iónicos. Es una proteína pentamérica transmembranal, en la que cinco subunidades se

¹⁰ Reynolds. D. S. *Pharmacol., Biochem. Behav.* **2008**, 90, 37–42.

asocian formando un canal iónico permeable a los aniones Cl^- , lo que posibilita la modulación de la introducción de estos iones en la célula. Al producirse un intercambio iónico entre el exterior de la célula y el interior de la misma, se producen variaciones en su polarización y, consecuentemente, en la transmisión del impulso nervioso.¹¹

En este canal iónico, además del receptor específico para el neurotransmisor fisiológico (GABA), existen diversos lugares de fijación de moduladores alostéricos. Estos moduladores pueden favorecer la apertura del canal, como es el caso de las benzodiazepinas (BZDs).

Éstas, al unirse a sus receptores específicos, producen cambios en dicho canal haciendo que aumente la afinidad del subreceptor GABA_A por el neurotransmisor fisiológico. Esto provoca que el canal de entrada de los aniones Cl^- se abra con mayor frecuencia que en condiciones fisiológicas, produciéndose así las variaciones deseadas en el impulso nervioso.

¹¹ Florez, J.; Armijo, J. A.; Mediavilla, A. en *"Farmacología Humana"*, Ed. Elsevier Masson, **2008**, pp. 546-554.

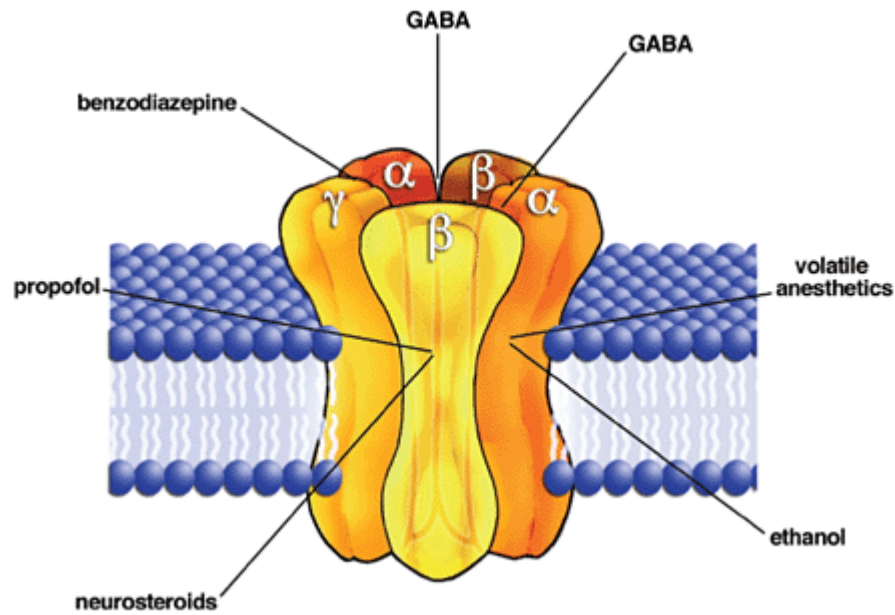


Figura 10. Complejo receptor GABA-benzodiazepina-ionóforo Cl^- . Se muestran las 5 subunidades del receptor GABA_A así como algunos de los ligandos que tienen afinidad por ellos.

Este receptor GABA_A posee una amplia diversidad estructural, con una gran cantidad de subtipos de receptores. Esto, desde el punto de vista farmacológico, hace posible la preparación de un mayor y más variado número de sustratos que puedan enlazarse selectivamente con los diversos subreceptores lo que, consecuentemente, aumenta el número de posibilidades de efectos farmacológicos distintos y específicos.

In vivo la mayoría de los receptores están compuestos por la combinación de dos subunidades α , dos β y una γ . Estas subunidades tienen a su vez diversos tipos de subunidades (ej: α tiene de α_1 a α_5), lo que permite una mayor variabilidad en las combinaciones. Así, los receptores que contienen las subunidades α_1 , α_2 , α_3 ó α_5 , en combinación con cualquiera de las subunidades β y la γ_2 , se caracterizan porque son sensibles a la modulación por benzodiazepinas. La combinación más abundante (40%) es la $\alpha_1 \beta_2 \gamma_2$, que se localiza prácticamente en todas las regiones cerebrales y se caracteriza porque su afinidad por las benzodiazepinas clásicas y su antagonista flumazenilo es muy elevada.

1.3.2. Farmacología de los subtipos de receptores GABA_A.

Diversos estudios con animales, han permitido identificar las reacciones farmacológicas que modulan cada uno de los distintos subreceptores.

Así, se ha comprobado que los receptores que contienen la subunidad α_1 son los que median las acciones sedante, amnésica y anticonvulsivante, aunque no la ansiolítica. Ésta es mediada, sin embargo, por aquellos receptores que contienen la subunidad α_2 y quizá también la α_3 . La subunidad α_5 sería la que modularía los efectos relacionados con el aprendizaje y la memoria. Actualmente, existe una hipótesis que plantea la posibilidad de que los efectos derivados del estado de anestesia general sean debidos a la presencia de las subunidades β_2 y β_3 .

Toda esta información supone un gran avance para el discernimiento del mecanismo de acción de los diversos antipsicóticos conocidos, así como para el diseño y preparación de nuevos medicamentos.

2. Tipos de benzodiazepinas y principales actividades farmacológicas

Una vez expuesto el principio general de actuación de la mayoría de las benzodiazepinas, pasamos a describir detalladamente las distintas actividades que presentan algunos de los farmacóforos más representativos dentro de esta familia.

De forma general, podemos distinguir dentro de las benzodiazepinas, entre aquellas que son 1,5-benzodiazepinas o 1,4-benzodiazepinas, en función de la posición relativa que adopten los dos átomos de nitrógeno. Hoy en día, las más conocidas, estudiadas y con mayor número de actividades descritas, son las que tienen estos átomos en posiciones 1,4. Horton en su trabajo de revisión sobre “estructuras privilegiadas” distingue principalmente los siguientes grupos:⁹

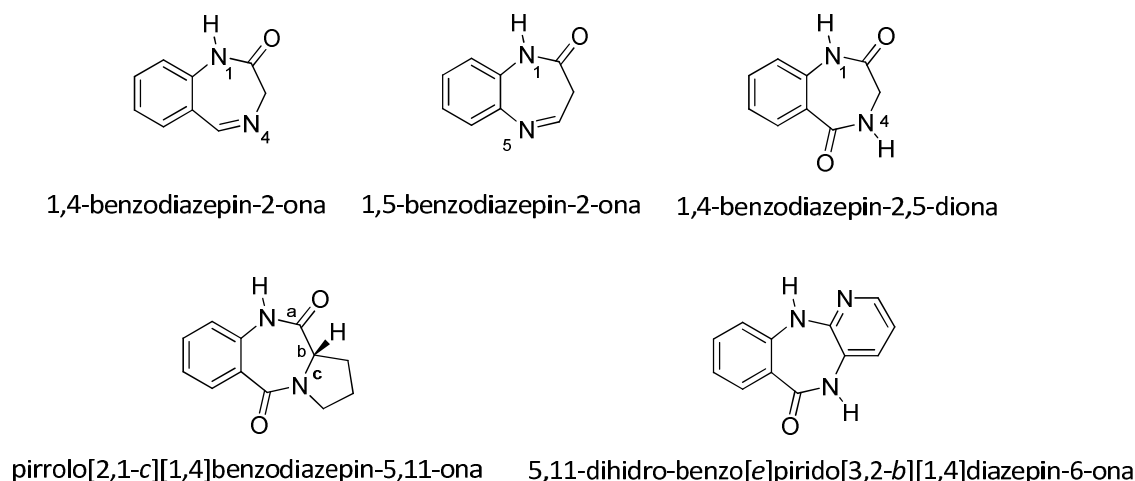


Figura 11. Benzodiazepinas de interés farmacológico según Horton.

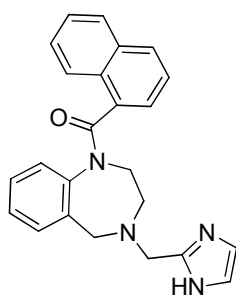
Además de todas estas, también tienen gran relevancia aquellas 1,4-benzodiazepin-2-onas que incorporan un anillo aromático en C₅.

2.1. Actividad de las 1,4-benzodiazepinas.

Como se ha descrito en los párrafos anteriores, las 1,4-benzodiazepinas constituyen el esqueleto básico de un gran número de compuestos biológicamente activos. Este esqueleto básico permite modificaciones estructurales, favoreciendo de esta manera el desarrollo de muchas y muy diversas actividades. De hecho, los efectos producidos varían en función de las características estructurales concretas de cada uno de los tipos de benzodiazepinas. Se han encontrado así, diferencias en la actividad desarrollada por aquellas 1,4-benzodiazepinas que no presentan ningún carbonilo en su estructura de las que si poseen esta funcionalidad, diferentes a su vez de las que presentan dos carbonilos, de las que presentan los nitrógenos alquilados... Las actividades que presentan este tipo de estructuras son muy variadas: desde actividades en el ámbito de la agricultura hasta en el de la medicina más especializada.

Se ha encontrado que el núcleo más básico de este tipo de compuestos, la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzodiazepina, posee una potencial actividad antitumoral

mediante la inhibición de la Farnesiltransferasa (FT).¹² Esto se debe a que en el desarrollo de algunos tumores (colon, páncreas y pulmón) son fundamentales una serie de procesos de asociación de membrana que se llevan a cabo mediante una serie de transformaciones enzimáticas denominadas farnesilación, que constituyen el paso clave de este proceso. Por ello, la inhibición del enzima encargado de llevar esto a cabo constituirá una terapia anticancerígena. En el desarrollo de este estudio, se ha comprobado que las tetrahidro-1,4-benzodiazepinas **41** actúan como buenos inhibidores de la FT (Figura 12).



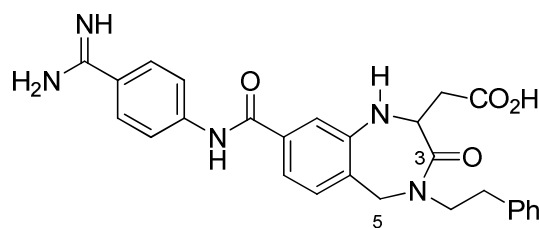
41

Figura 12. *Inhibidor enzimático benzodiazepínico.*

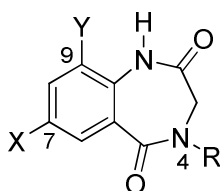
La introducción de un carbonilo en la posición 3 del anillo diazepínico, así como la sustitución de las distintas posiciones en dicha estructura, ha resultado ser útil en la obtención de nuevos compuestos diazepínicos antagonistas del receptor del fibrinógeno, que actúan inhibiendo la formación de trombos que puedan desembocar en trastornos isquémicos como infartos de miocardio, angina... Así, compuestos como **42** han resultado eficaces en los tratamientos de enfermedades del sistema circulatorio, previniendo y tratando la hemostasis y trombosis. Además se ha demostrado que la ausencia del grupo carbonilo en 3, o su presencia en la posición 5, reducen considerablemente su efectividad.¹³

¹² Ding, C. Z.; Batorsky, R.; Bhide, R.; Chao, H. J.; Cho, Y.; Chong, S.; Gullo-Brown, J.; Guo, P.; Kim, S. H.; Lee, F.; Leftheris, K.; Miller, A.; Mitt, T.; Patel, M.; Penhallow, B. A.; Ricca, C.; Rose, W. C.; Schmidt, R.; Slusarchyk, W. A.; Vite, G.; Yan, N.; Manne, V.; Hunt, J. T. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5241-5253.

¹³ Keenan, R. M.; Callahan, J. F.; Samanen, J. M.; Bondinell, W. E.; Calvo, R. R.; Chen, L.; DeBrosse, C.; Eggleston, D. S.; Haltiwanger, R. C.; Hwang, S. M.; Jakas, D. R.; Ku, T. W.; Miller, W. H.; Newlander, K. A.;

**42****Figura 13.** Compuesto diazepínico antagonista del receptor del fibrinógeno.

La introducción de dos carbonilos sobre el esqueleto básico de la 1,4-benzodiazepina, dando lugar a las 1,4-benzodiazepin-2,5-dionas **43** (Figura 14), también varía el tipo de actividad biológica exhibida por estas nuevas moléculas. Así, para las estructuras con esqueleto como el que se muestra en la figura 14, han sido descritos potentes efectos herbicidas, que basan su acción en su capacidad de inhibir la fotosíntesis, lo que llevan a cabo mediante el bloqueo del Fotosistema II (PS II) transportador de electrones.¹⁴ Se ha observado el valor máximo de actividad herbicida en los casos en los que el compuesto presenta los carbonos C₇ y C₉ del anillo aromático sustituidos y una cadena alifática en N₄ (Figura 14).

**43****Figura 14.** Esqueleto de [1,4]benzodiazepin-2,5-dionas con actividad herbicida.

Nichols, A.; Parker, M. F.; Southhall, L. S.; Uzinskas, I.; Vasko-Moser, J. A.; Venslavsky, J. W.; Wong, A. S.; Huffman, W. F. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 545-559.

¹⁴ Karp, G. M.; Manfredi, M. C.; Guaciaro, M. A.; Ortlip, C. L.; Marc, P.; Szamosi, I. T. *J. Agric. Food. Chem.* **1997**, *45*, 493-500.

También se ha comprobado que la sustitución, en este tipo de estructuras, del anillo de benceno por una piridina, da lugar a compuestos con interesantes propiedades antibacterianas.¹⁵ Esto es de gran importancia ya que, en la actualidad, existe una demanda urgente del desarrollo de nuevos antibióticos debido al incremento de bacterias patógenas resistentes a los ya existentes. Estas pirido[1,4]diazepinas actúan mediante la inhibición de las acil enoil protein reductasas (FabI), que son las enzimas responsables del paso clave del ciclo biosintético de los ácidos grasos en las bacterias. Así, los compuestos **44** y **45** han resultado ser activos frente las FabI de las especies bacterianas *S. Aureus* y *E. Coli* (Figura 15).

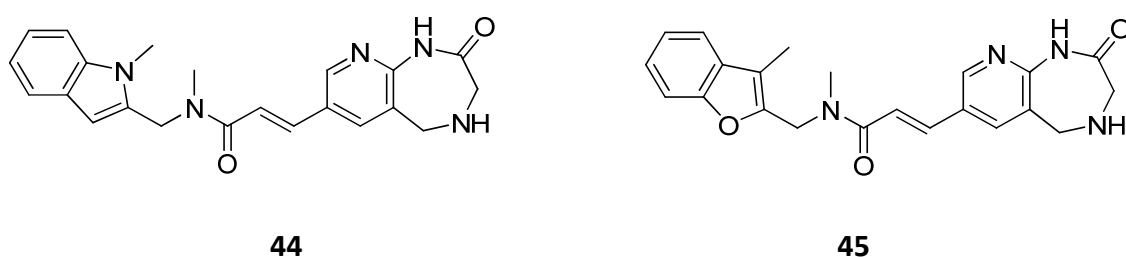


Figura 15. Pirido[1,4]diazepinonas con actividad antibacteriana.

2.2. Actividad de las 5-fenil[1,4]benzodiazepin-2-onas

Como hemos comentado en párrafos anteriores, las 1,4-benzodiazepinonas que poseen un grupo arilo en la posición 5 del anillo diazepínico, constituyen un nuevo farmacóforo (figura 16).

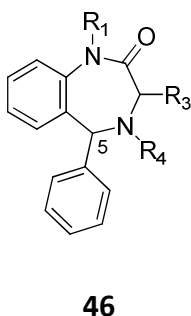
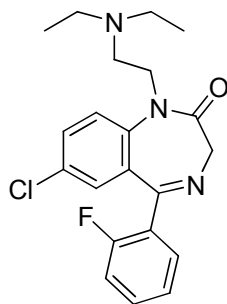


Figura 16. Esqueleto básico de las 5-aril[1,4]benzodiazepin-2-onas.

¹⁵ Ramnauth, J.; Surman, M. D.; Sampson, P. B.; Forrest, B.; Wilson, J.; Freeman, E.; Manning, D. D.; Martin, F.; Toro, A.; Domagala, M.; Awrey, D. E.; Bardouniotis, E.; Kaplan, N.; Berman, J.; Pauls, H. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5359-5362.

Sternbach en 1965¹⁶ pudo establecer las relaciones existentes entre la estructura y la actividad, observando que muchas de ellas ejercen su actividad sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) actuando principalmente como ansiolíticos, antidepresivos, provocando sedación, relajación muscular y anticonvulsión.¹⁷ Un ejemplo de los compuestos que presentan estos efectos sería el Flurazepam **33** (Figura 17).



Flurazepam (**33**)

Figura 17. 5-Aril[1,4]benzodiazepin-2-ona con actividad sobre el SNC.

Evans tomó como base estos compuestos ansiolíticos y observó que si se realizaban variaciones en la sustitución de la posición 3, introduciendo una cadena con diferentes funcionalidades (anillos aromáticos, amidas...), obtenía compuestos como **47** y **48** (Devazepide), que actúan como antagonistas de la hormona peptídica gastrointestinal colecistoquinina A (CCK-A), empleados en la regulación de la secreción gástrica¹⁸ (Figura 18).

¹⁶ Sternbach, L. H.; Archer, G. A.; Earley, J. V.; Fryer, I.; Reeder, R.; Wasylw, N. *J. Med. Chem.* **1965**, 8 (6), 815-821.

¹⁷ Sugawara, T.; Adachi, M.; Sasakura, K.; Matsushita, A.; Eigyo, M.; Shiomi, T.; Shintaku, H.; Takahara, Y.; Murata, S. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 699-707.

¹⁸ Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Gould, N. P.; Lundell, G. F.; Homnick, C. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; King, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfieldt, J. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1229-1239.

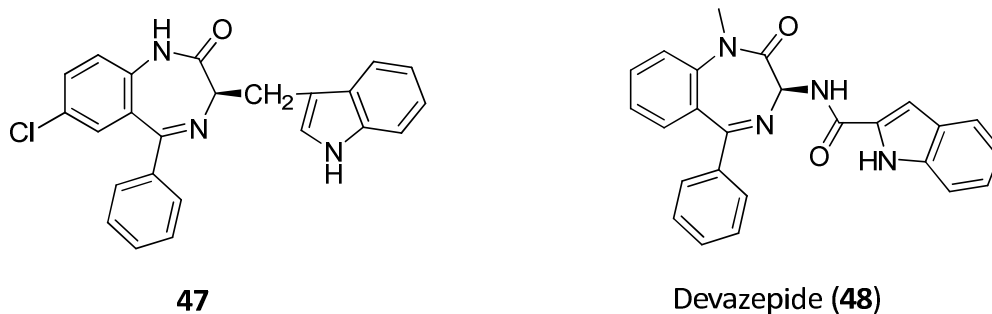


Figura 18. Antagonistas de la CCK-A.

En relación con esto, también se ha estudiado la capacidad antiinflamatoria y analgésica de estas benzodiazepinas 3-sustituidas, obteniéndose resultados que sugieren una actividad analgésica pero no antiinflamatoria. Entre todos los compuestos ensayados, **49** ha resultado ser el más eficaz.¹⁹ Por otro lado, este tipo de estructuras benzodiazepínicas sustituidas en la posición 3 (**50**) también han demostrado ser eficaces como agentes bloqueadores de iones sodio, lo que se emplea en el tratamiento del dolor neuropático. Esto es posible porque este tipo de dolor necesita de los canales de Na para su propagación, por lo que si éstos son bloqueados, se consigue el efecto analgésico deseado²⁰ (Figura 19).

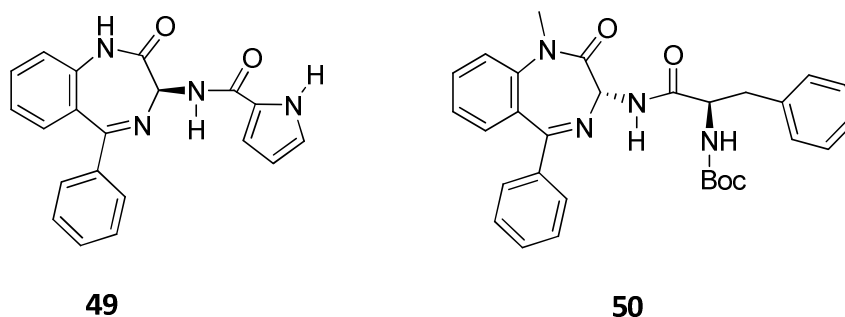


Figura 19. 1,4-Benzodiazepin-2-onas 3 sustituidas con actividad analgésica.

¹⁹ Najafi, N.; Pirali, M.; Dowlatbadi, R.; Bagheri, M.; Rastkari, N.; Abdollahi, M. *Pharm. Chem. J.* **2005**, 39 (12), 641-643.

²⁰ Hoyt, S. B.; London, C.; Gorin, D.; Wyvratt, M. J.; Fisher, M. H.; Abbadie, C.; Felix, J. P.; Garcia, M. L.; Li, X.; Lyons, K. A.; McGowan, E.; MacIntyre, D. E.; Martin, W. J.; Priest, B. T.; Ritter, A.; Smith, M. M.; Warren, V. A.; Williams, B. S.; Kaczorowski, G. J.; Parsons, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4630-4634.

Los compuestos **51** y **52** (Figura 20) han resultado ser eficaces para variadas dolencias. Así, **51** actúa como antiarrítmico de Clase III (aquellos que prolongan la duración del potencial de acción)²¹ y **52** funciona como inhibidor del virus Sincitial (RSV), que es el origen de diversas afecciones respiratorias (asma infantil, dolencias pulmonares severas...) para las que no existen tratamientos efectivos, sino sólo profilácticos.²²

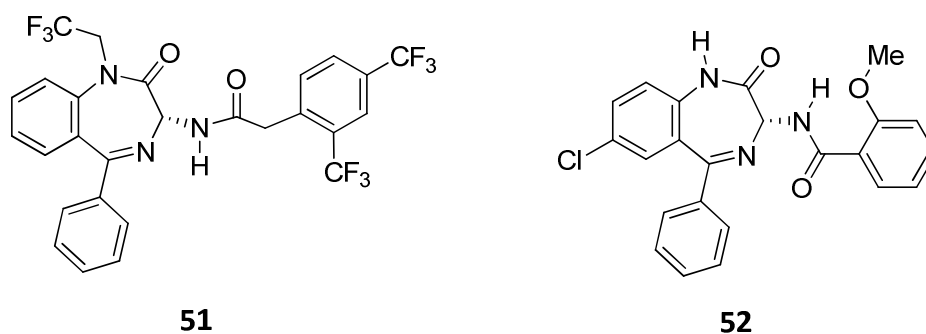


Figura 20. 5-Aril[1,4]benzodiazepin-2-onas con actividades biológicas relevantes.

La introducción de sustituyentes voluminosos en el nitrógeno de la posición 1 del anillo benzodiazepínico, resultó ser fundamental para el desarrollo de algún tipo de actividades. Así, se pudo comprobar la actividad de **53** como antagonista selectivo de la oxitocina²³ y de **54** como agente antitumoral.²⁴ Cuando el grupo voluminoso se introduce en la posición 9 del anillo aromático **A**, obteniéndose compuestos como **55**, se verificó su actividad como modulador de las PPI (interacciones proteína-proteína) de moléculas pequeñas, lo que posibilita el control de la función de proteínas específicas en el interior de la célula²⁵ (Figura 21) .

²¹ Selnick, H. G.; Liverton, N. J.; Baldwin, J. J.; Butcher, J. W.; Claremon, D. A.; Elliott, J. M.; Freidinger, R. M.; King, S. A.; Libby, B. E.; McIntyre, C. J.; Pribush, D. A.; Remy, D. C.; Smith, G. R.; Tebben, A. J.; Jurkiewicz, N. K.; Lynch, J. J.; Salata, J. J.; Sanguinetti, M. C.; Siegl, P. K. S.; Slaughter, D. E.; Vyas, K. J. *Med. Chem.* **1997**, *40*, 3865-3868.

²² Carter, M. C.; Alber, D. G.; Baxter, R. C.; Bithell, S. K.; Budworth, J.; Chubb, A.; Cockerill, G. S.; Dowdell, V. C. L.; Henderson, E. A.; Keegan, S. J.; Kelsey, R. D.; Lockyer, M. J.; Stables, J. N.; Wilson, L. J.; Powell, K. L. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2311-2319.

²³ Wyatt, P. G.; Allen, M. J.; Chilcott, J.; Hickin, G.; Millera, N. D.; Woollard, P. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1301-1305.

²⁴ Dourlat, J.; Liu, W.-Q.; Gresh, N.; Garbay, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2527-2530.

²⁵ Butini, S.; Gabellieri, E.; Huleatt, P. B.; Campiani, G.; Franceschini, S.; Brindisi, M.; Ros, S.; Coccone, S. S.; Fiorini, I.; Novellino, E.; Giorgi, G.; Gemma, S. J. *Org. Chem.* **2008**, *73* (21), 8458-8468.

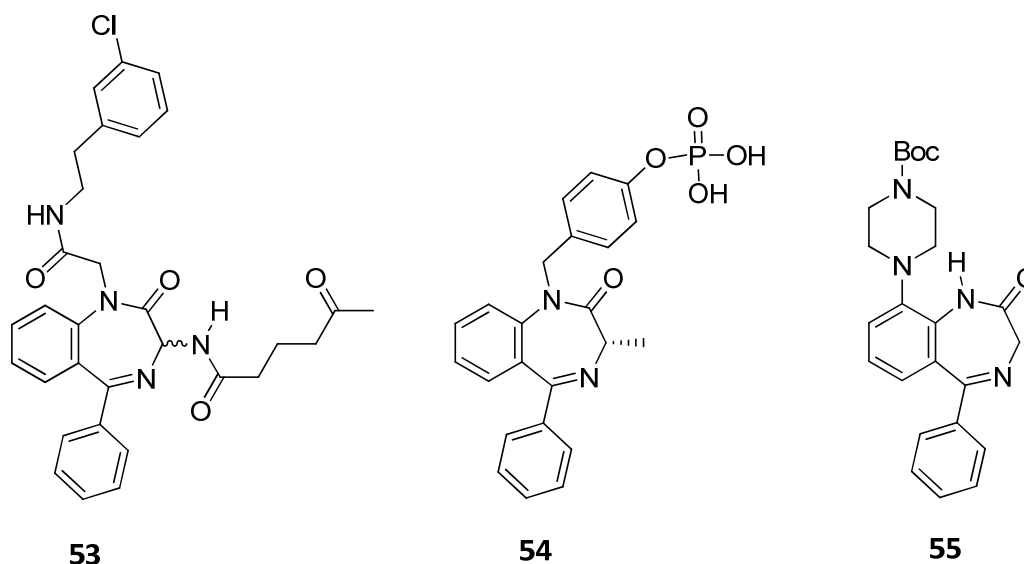


Figura 21. 5-Aril[1,4]benzodiazepinonas sustituidas con grupos voluminosos.

Un problema que, en ocasiones, presentan este tipo de compuestos es el de la solubilidad. A medida que aumenta el número y masa de los sustituyentes que se incorporan al esqueleto benzodiazepínico se incrementa la masa molecular del fármaco, lo que dificulta su disolución y distribución a lo largo del organismo. Por esto, una solución que han planteado algunos autores es la de incrementar la solubilidad de estos compuestos, mediante la introducción de grupos funcionales susceptibles de formar enlaces de hidrógeno con el medio. Una forma de llevar esto a cabo es mediante la sustitución de alguno de los anillos bencénicos del compuesto diazepínico por un anillo heteroaromático como la piridina.

Un ejemplo de esto fue desarrollado por Semple, que sustituyó el fenilo de C₅ por una 2-piridina.²⁶ De esta manera, obtuvo el compuesto **56** (Figura 22), que resultó ser un potente antagonista de la gastrina/CCK-B que se puede suministrar por vía oral. Cuando se sustituyó el anillo bencénico **A** por piridina, también se observó un incremento en la solubilidad, con la consecuente mejora de las propiedades farmacocinéticas del compuesto, sin verse afectada la actividad farmacológica de

²⁶ Semple, G.; Ryder, H.; Rooker, D. P.; Batt, A. R.; Kendrick, D. A.; Szelke, M.; Ohta, M.; Satoh, M.; Nishida, A.; Akuzawa, S.; Miyata, K. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 331-341.

manera notable.²⁷ Así, el compuesto **57** (Figura 22) resultó ser altamente selectivo contra la glutamato racemasa de la *Helicobacter Piloni*, observándose que la actividad era semejante a la del análogo bencénico y se incrementaba la solubilidad y biodisponibilidad del compuesto ($\log D = 2.7$ frente al $\log D = 4.1$ del análogo bencénico). Esto además fue confirmado por la difracción de Rayos X del complejo formado por **57** con la enzima, en el que se aprecia una molécula de H₂O puenteando el nitrógeno piridínico con el sitio activo de la enzima.

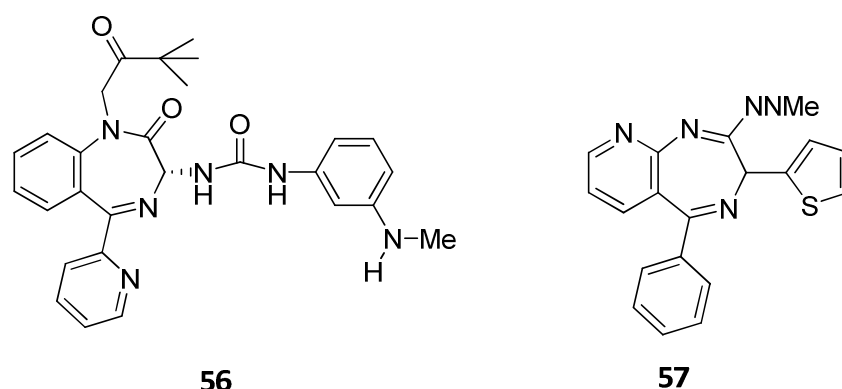
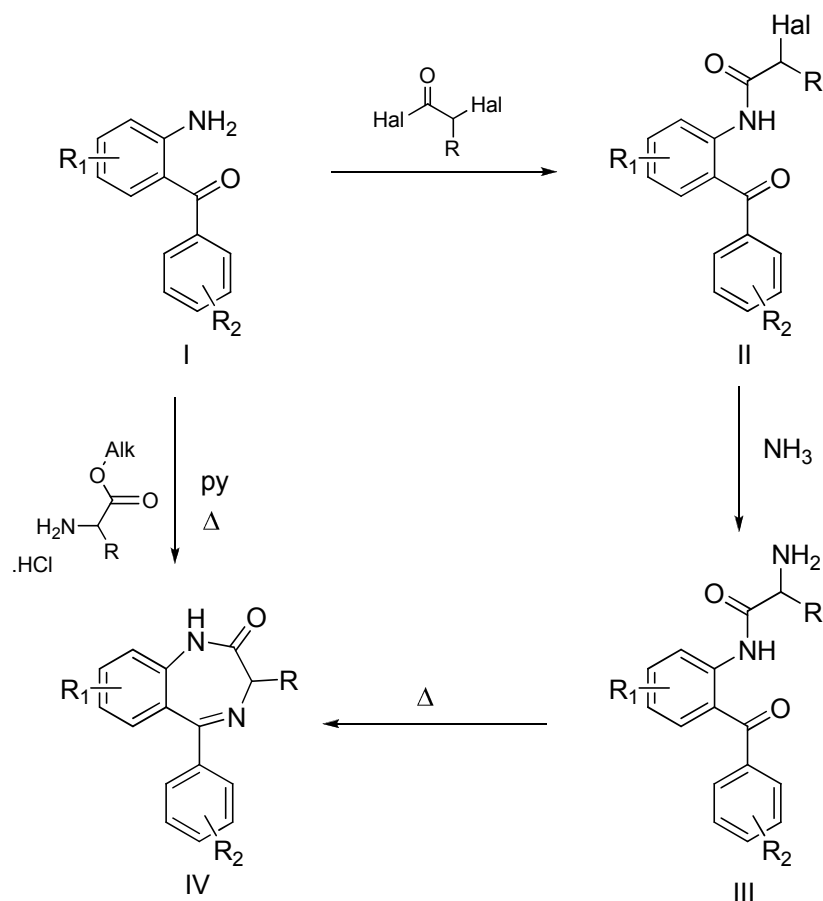


Figura 22. Potentes fármacos para trastornos digestivos.

2.2.1. Síntesis de las 5-aril[1,4]benzodiazepinonas.

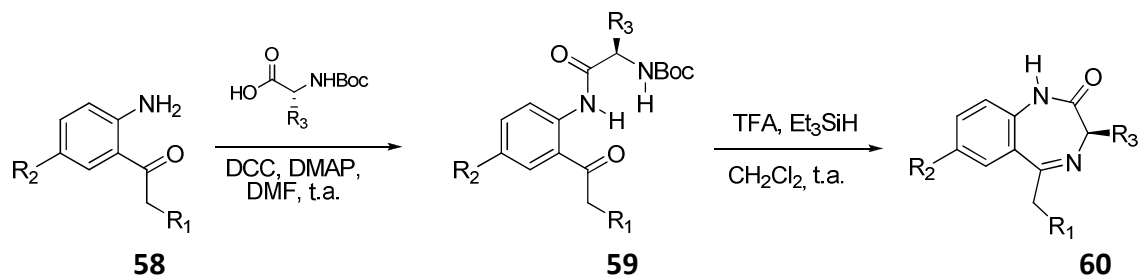
En los primeros años de estudio de este tipo de compuestos, los métodos sintéticos desarrollados para la preparación de la mayoría de las benzodiazepinas se podrían resumir en dos aproximaciones, que parten ambas de la aminobenzofenona sustituida apropiada (I).⁵ En la primera de ellas, el tratamiento con un haluro de haloacetilo produce la amida secundaria correspondiente (II) la cual, mediante tratamiento con amoníaco, da lugar a la benzodiazepina deseada (IV). En la estrategia alternativa, la aminobenzofenona inicial (I) es tratada con el hidrocloreuro de un éster de un aminoácido en piridina a alta temperatura, dando lugar a la benzodiazepina deseada (IV) de manera directa (Esquema 3).

²⁷ Geng, B.; Basarab, G.; Comita-Prevoir, J.; Gowravaram, M.; Hill, P.; Kiely, A.; Loch, J.; MacPherson, L.; Morningstar, M.; Mullen, G.; Osimboni, E.; Satz, A.; Eyermann, C.; Lundqvist, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 930-936.



Esquema 3. Aproximaciones generales para la síntesis de benzodiazepinonas

Actualmente, el método más empleado para la obtención de benzodiazepinonas es aquel en el que se forma en primer lugar el enlace $\text{N}_1\text{-C}_2$, seguido del paso clave del cierre del ciclo de 7 eslabones mediante la formación del enlace $\text{N}_4\text{-C}_5$. Un ejemplo de esto, sería la síntesis descrita por Ferrini²⁸ (esquema 4):



Esquema 4: Síntesis de benzodiazepinonas en dos etapas.

²⁸ Ferrini, S.; Ponticelli, F.; Taddei, M.; Ferrini, S. P. F.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9217-9220.

2.3. Actividad de las pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas (PBDs)

Entre las pirrolo[1,4]benzodiazepinas tricíclicas, las pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinonas (PBDs), como la DC-81 (**61**),²⁹ la tomamicina (**62**) y la antramicina (**63**),³⁰ que son una clase de antibióticos antitumorales producidos de forma natural por varias especies de *Streptomyces*, ocupan un papel destacado.

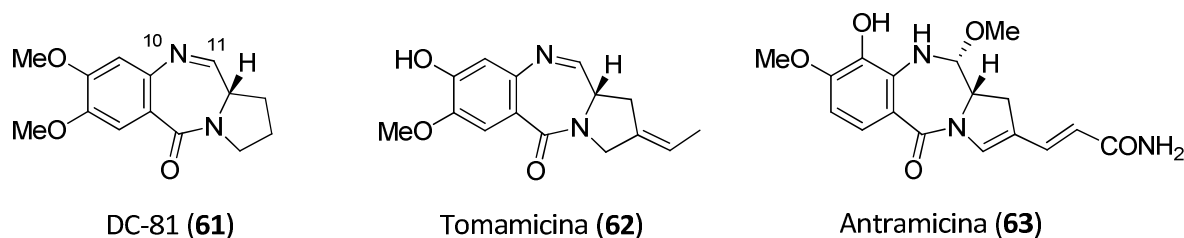


Figura 23. Antibióticos antitumorales producidos por las *Streptomyces*.

Este tipo de sustratos presentan una alta potencia antitumoral, resultante de su capacidad para reconocer y enlazarse selectivamente a secuencias de ADN específicas. Esto les proporciona potencial como reguladores de la expresión de determinados genes, permitiendo su posible aplicación como agentes terapéuticos en el tratamiento de algunos desórdenes genéticos.³¹

Estas moléculas ejercen su actividad biológica enlazándose covalente y selectivamente al N₂ de la guanina del surco menor del ADN, a través de una imina o una funcionalidad equivalente situada en el enlace N₁₀-C₁₁ de dicha PBD, produciéndose así los diversos efectos biológicos, entre los que se encuentra la inhibición de la replicación del ADN (Figura 24). Para que esta interacción sea realmente efectiva, se ha demostrado que es necesario que el C_{11a} de la PBD tenga

²⁹ (a) Hu, W. P.; Liang, J.-J.; Kao, Ch.-L.; Chen, Y. Ch.; Chung, Ch.-Y.; Tsai, F.-Y.; Wu, M.-J.; Chang, L.-S.; Chen, Y.-L.; Wang, J.-J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1172-1180; (b) Hu, W.-P.; Wang, J.-J.; Lin, F.-L.; Lin, Y.-Ch.; Lin, S.-R.; Hsu, M.-H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2881-2883.

³⁰ Thurston, D. E.; "Advances in the study of pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine (PBD) Antitumour antibiotics" in "Molecular aspects of anti-cancer drug-DNA interactions"; Neidle, S.; Waring, M. J.; Ed., McMillan **1993**, *11*, 54-88.

³¹ Rahman, K. M.; Thompson, A. S.; James, C. H.; Narayanaswamy, M.; Thurston, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13756-13766.

configuración *S*, lo que explica la recurrente utilización de la L-prolina, y sus derivados, en la preparación de este tipo de sustratos.³²

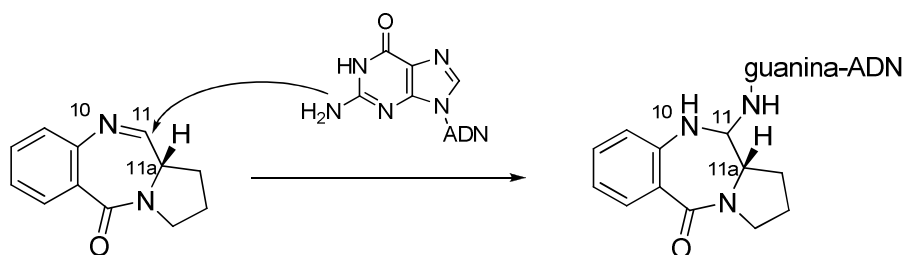


Figura 24. Mecanismo de unión de las PBDs al ADN

Consecuentemente, se han efectuado gran número de estudios para conocer el mecanismo de acción de estos antibióticos antitumorales, así como para la preparación de los mismos y otros análogos con posible actividad biológica. Esto ha permitido la realización de estudios de relación estructura-actividad, que han hecho posible el establecimiento de una serie de requisitos estructurales necesarios para que estos compuestos desarrollen dicha actividad antitumoral:³³

1. Una imina o una carbinolamina en el enlace N₁₀-C₁₁ que permita la formación del enlace covalente con la guanina del ADN,
2. Un anillo benzo[1,4]diazepínico,
3. Sustituyentes en algunas posiciones que puedan actuar como segunda fuerza estabilizadora en el complejo PBD-ADN, mediante enlaces de hidrógeno, interacciones de Van der Waals... con otras regiones del ADN.

³² Puvada, M. S.; Forrow, S. A.; Hartley, J. A.; Stephenson, P.; Gibson, I.; Jenkins, T. C.; Thurston, D. E. *Biochem.* **1997**, *36*, 2478-2484.

³³ Kaneko, T.; Wong, H.; Doyle, T. W.; Rose, W. C.; Bradner, W. T. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 388-392.

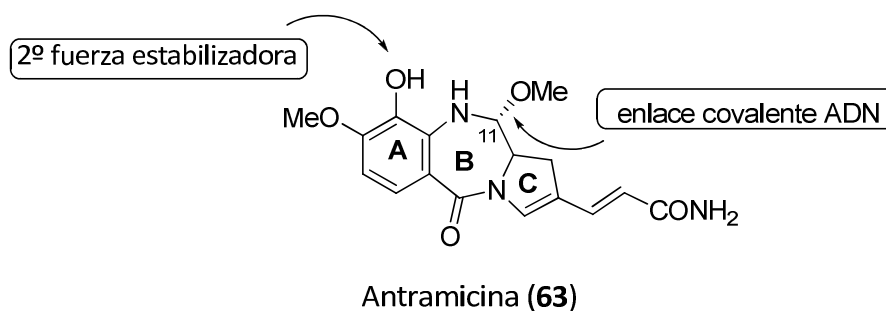


Figura 25. Componentes estructurales necesarios para la actividad antitumoral de las PBDs.

De esta manera se ha demostrado que mediante la introducción de diversos sustituyentes en cada uno de los anillos, se pueden ir modificando las estructuras y obteniendo así gran variedad de compuestos con potente actividad en diversos tratamientos contra el cáncer.³⁴

Una de las variaciones estructurales en el esqueleto básico de las PBDs que se han estudiado, es la introducción de un grupo carbonilo en C₁₁ que da lugar a las pirrolo[1,4]benzodiazepin-5,11-dionas (PBD dilactamas). Otra modificación, consiste en la presencia de un solo grupo carbonilo, tanto en C₁₁ como en C₅ (PBD monolactamas), que originan diversos compuestos con distintas actividades biológicas interesantes.

La facilidad para preparar las pirrolobenzodiazepin-11-onas derivadas de las PBDs (**64**, PBD dilactamas, Figura 26),³⁵ ha dado lugar a su frecuente utilización como precursores sintéticos de las PBDs antitumorales, así como al estudio de sus propiedades específicas. De esta manera se ha podido comprobar que también muestran interesantes propiedades biológicas como ansiolíticos (**65**),³⁶ participan en el

³⁴ Algunas patentes: (a) Kamal, A.; Reddy, J. S.; Dastagiri, D.; Barathi, E. V. *PCT Int. Appl.* **2009**, WO 2009118748 A1 20091001; (b) Kamal, A.; Rajendra, P.; Reddy, A. M. *PCT. Int. Appl.* **2009**, WO 2009109983 A1 20090911; (c) Howard, P.; Masterson, L.; Roffley, J. *PCT. Int. Appl.* **2009**, WO 2009060208 A1 20090514.

³⁵ (a) Baraldi, P. G.; Leoni, A.; Cacciari, B.; Manfredini, S.; Simoni, D.; Bergomi, M.; Menta, E.; Spinelli, S. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1087-1089; (b) Correa, A.; Tellitu, I.; Domínguez, E.; Moreno, I.; SanMartín, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2256-2264; (c) Kamal, A.; Ramana, A. V.; Reddy, K. S.; Ramana, K. S.; Babu, A. H.; Prasad, B. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8187-8190.

³⁶ Wright, W. B.; Brabander, H. J.; Greenblatt, E. N.; Pay, I. P.; Hardy, R. A. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1087-1089.

metabolismo de algunas especies como la *Aspergillus*,³⁷ actúan como potentes agentes contra la tuberculosis (**66**)³⁸ y también poseen capacidad de interacción con el ADN (**67**).³⁹

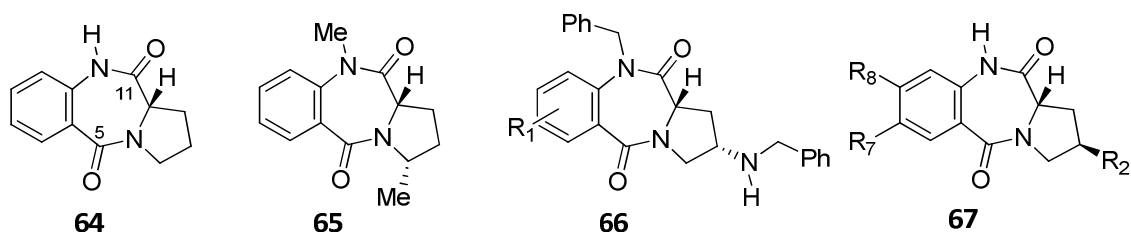


Figura 26. Esqueleto básico de las pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-dionas **64** (PBD dilactamas) y algunos ejemplos de PBD dilactamas con actividad biológica.

Sin embargo, las 5-desoxi-11-oxo-benzodiazepinas **68** (PBDs monolactamas, Figura 27) han sido poco exploradas hasta el momento, conociéndose únicamente la actividad que presentan como potentes agentes antiisquémicos (**69**)⁴⁰ y la posibilidad de su empleo como sustancias con efectos agonistas en receptores proteicos (**70**).⁴¹

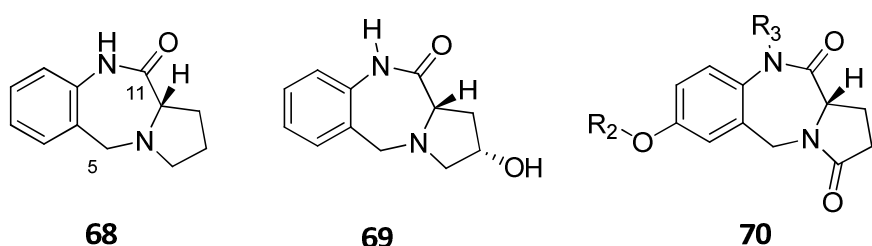


Figura 27. Esqueleto básico de las pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-onas **68** y algún ejemplo de PBD monolactamas con actividad biológica.

La antramycin (**63**, Figura 23) es el antitumoral más potente de los antibióticos naturales, pero produce una alta cardiotoxicidad (por formación de una *o*-quinona por oxidación en el anillo **A**) y necrosis en los tejidos, por lo que se ha descartado su

³⁷ Yin, W-B.; Cheng, J.; Li, S-M. *Org. and Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2202-2207.

³⁸ Kamal, A.; Reddy, K. L.; Devaiah, V.; Shankaraiah, N.; Reddy, G. S. K.; Ragharan, S. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 29-42.

³⁹ Foloppe, M. P.; Rault, H. S.; Thurston, D. E.; Jenkins, T. C.; Robbe, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 407-410.

⁴⁰ Mishra, J. K.; Garg, P.; Dohare, P.; Kumar, A.; Siddiqi, M. I.; Ray, M.; Panda, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1326-1331.

⁴¹ Lee, J. Y.; Im, I.; Webb, T. R.; McGrath, D.; Song, M-R.; Kim, Y-Ch. *Bioorg. Chem.* **2009**, *37*, 90-95.

aplicación terapéutica. Por ello, se ha visto necesario el desarrollo de análogos con semejante actividad antitumoral y sin estos efectos secundarios. Por este motivo, además de en el anillo diazepínico, también se han introducido modificaciones en los anillos **A** y **C** de este tipo de sistemas, para estudiar los efectos que éstas producen.

En estudios iniciales se sustituyó el anillo **A** por un pirazol sustituido para evitar así la formación de la *o*-quinona en C₉ y eliminar la posible cardiotoxicidad. Se observó que este tipo de compuestos (**71**, Figura 28) tienen también actividad antitumoral, aunque son menos potentes que las PBDs de referencia. Por tanto, los autores concluyen que la modificación del anillo **A**, aunque ayude en el anclaje de la PBD con el ADN, no es lo determinante para el aumento de la actividad citotóxica, sino que para aumentar la actividad antitumoral habría que realizar modificaciones en el anillo **C** de la PBD.⁴²

En estudios posteriores se han introducido sustituyentes oxigenados en las posiciones C₇ y C₈ para reforzar de esta manera la unión con el ADN, mediante interacciones no covalentes secundarias del tipo de enlaces de hidrógeno, enlaces de Van der Waals... Teniendo en cuenta la posibilidad de formación de una *o*-quinona a partir de un hidroxilo libre en C₈ o C₇ y su consecuente cardiotoxicidad, se introdujo un grupo metilenedioxi en el anillo aromático **A**, obteniéndose compuestos del tipo **72** (Figura 28). Este tipo de sustratos exhibieron una fuerte actividad antitumoral en todas las líneas celulares ensayadas.⁴³

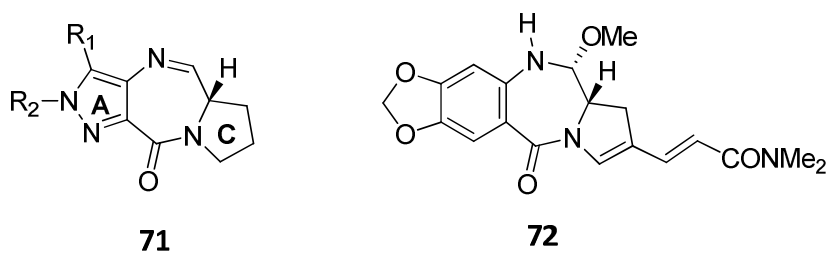


Figura 28. PBD modificadas en el anillo A con actividad antitumoral.

⁴² Baraldi, P. G.; Leoni, A.; Cacciari, B.; Manfredini, S.; Simoni, D.; Bergomi, M.; Menta, E.; Spinell, S. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4329-4337.

⁴³ Langlois, N.; Rojas-Rousseau, A.; Gaspard, C.; Werner, G. H.; Darro, F.; Kiss, R. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3754-3757.

El empleo de una piridina (**73**) o una pirazina (**74**) (Figura 29) en lugar de un anillo bencénico supuso un aumento de la reactividad, debido posiblemente a los efectos polares y/o efectos de protonación que contribuyen al mecanismo de enlace con el ADN; sin embargo, la actividad antitumoral parece disminuir ligeramente.⁴⁴

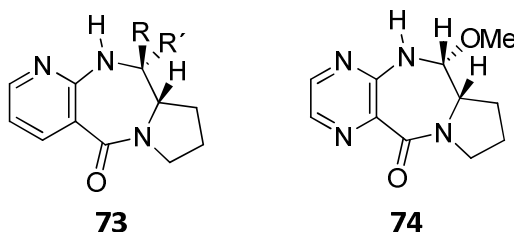


Figura 29. PBDs heteroaromáticas.

Con el fin de mejorar la solubilidad y no ver disminuida la actividad citotóxica, se han preparado derivados de las PBDs en las que se introduce un grupo alquilamino en la posición 8.⁴⁵ Los compuestos del tipo de **75-77** han mostrado una potente actividad citotóxica frente a las diferentes líneas celulares ensayadas: leucemia, cáncer de colon, riñón...

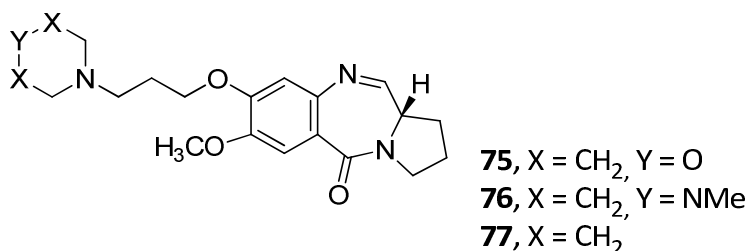


Figura 30. PBDs sustituidas en 8 con potente actividad citotóxica.

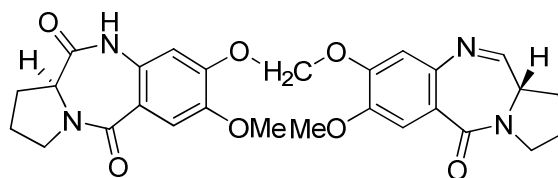
El hecho de que este tipo de compuestos base principalmente su actividad en la unión con el ADN, sugiere la posibilidad de que si se une con un mayor número de bases su actividad sea mayor. Por esta razón se han desarrollado estudios en los que las PBDs forman parte de distintos complejos, bien sea dímeros de dos unidades de

⁴⁴ Thurston, D. E.; Bose, D. S.; Howard, P. W.; Jenkins, T. C.; Leoni, A.; Baraldi, P. G.; Guiotto, A.; Cacciari, B.; Kelland, L. R.; Foloppe, M-P.; Raultr, S. J. *Med. Chem.* **1999**, *42*, 1951-1964.

⁴⁵ Kamal, A.; Laxman, N.; Ramesh, G.; Srinivas, O.; Ramulu, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12* (15), 1917-1919.

PBD, o bien mediante una unión con otro tipo de farmacóforo activo, para aumentar de esta manera la unión efectiva con el ADN.

Así, se ha comprobado que si la natural extensión de las PBDs en el surco menor del ADN es de tres bases con preferencia por la secuencia purina-guanina-purina, en los dímeros se extienden a lo largo de seis bases, en los que se ha visto que la selectividad de la secuencia también es mayor. A la luz de estos resultados, se ha visto interesante la preparación de dímeros de PBDs unidos por el C₈, donde se alterne la funcionalización de C₁₁, siendo una imina en una unidad y una amida en la otra, con el fin de favorecer de esta manera las interacciones secundarias con el ADN. Así, compuestos del tipo **78** han demostrado ser eficaces contra el cáncer de pulmón, pecho y CNS.⁴⁶



78

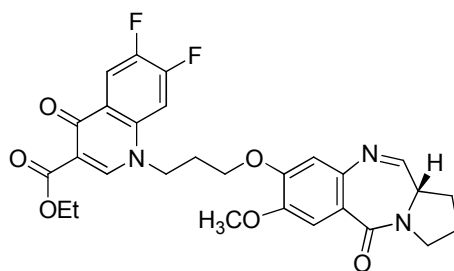
Figura 31. Dímero de PBDs activo frente al cáncer.

El éxito en la formación y actividad terapéutica de este tipo de dímeros, ha incentivado el estudio en este ámbito, dando lugar a la preparación de complejos en los que las PBDs se unen a otros tipos de farmacóforos, con el fin de observar si de esta manera aumenta el espectro de actividad biológica de este tipo de compuestos. El grupo de Kamal ha llevado a cabo multiplicidad de síntesis de complejos formados por una PBD con otro tipo de farmacóforos.

Teniendo en cuenta la potente actividad antitumoral y antimicrobiana que desarrollan los sistemas que poseen quinolonas en su estructura, especialmente aquellas que además están sustituidas por algún átomo de fluor, se han preparado complejos que fusionan una unidad de DC-81 (**61**) y una fluoroquinolona, dando lugar

⁴⁶ (a) Kamal, A.; Laxman, N.; Ramesh, G.; Neelimab, K.; Kondapib, A. K. *Chem. Commun.* **2001**, 437-438.
(b) Kamal, A.; Ramesh, G.; Laxman, N.; Ramulu, P.; Srinivas, O.; Neelima, K.; Kondapi, A. K.; Sreenu, V. B.; Nagarajaram, H. A. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4679-4688.

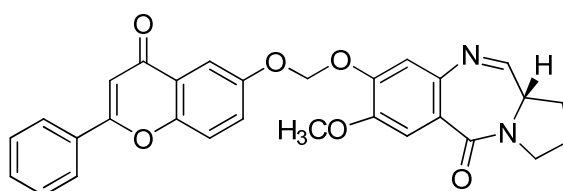
a conjugados de tipo de **79** (Figura 32), que exhibieron una alta afinidad de enlace con el ADN y prometedoros resultados de actividad antitumoral *in vitro*.⁴⁷



79

Figura 32. Complejo PBD-fluoroquinolona.

Los flavonoides son productos naturales con capacidad de unirse al ADN compitiendo por el sitio activo con la enzima correspondiente, inhibiendo de esta manera algunas enzimas como la reversotranscriptasa asociada a virus, las ADN-polimerasas... Esto hace prever que su fusión al DC-81 (**61**) permitirá una unión al ADN mayor y más eficaz. Por ello, se preparó el compuesto **80** (Figura 33) y se observó que la afinidad del conjugado por el ADN era mayor, y que daba lugar a buenos resultados citotóxicos en los estudios *in vitro* llevados a cabo.⁴⁸



80

Figura 33. Complejo PBD-flavonoide.

⁴⁷ Kamal, A.; Devaiah, V.; Reddy, K. L.; Kumar, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 13, 2021-2029.

⁴⁸ Kamal, A.; Ramu, R.; Khanna, G. B. R.; Saxena, A. K.; Shanmugavel, M.; Pandita, R. M. *Arkivoc* **2005**, 3 (iii), 83-91.

También es conocido que los benzimidazoles desarrollan actividad antitumoral, fungicida y antiparasitaria,⁴⁹ por eso, se prepararon conjugados de estos benzimidazoles y una unidad de PBD y se realizaron los estudios biológicos pertinentes. Se comprobó que tanto **81** como **82** (Figura 34) se unen eficazmente al ADN y **81** exhibió resultados de actividad citotóxica *in vitro* muy prometedores.⁵⁰

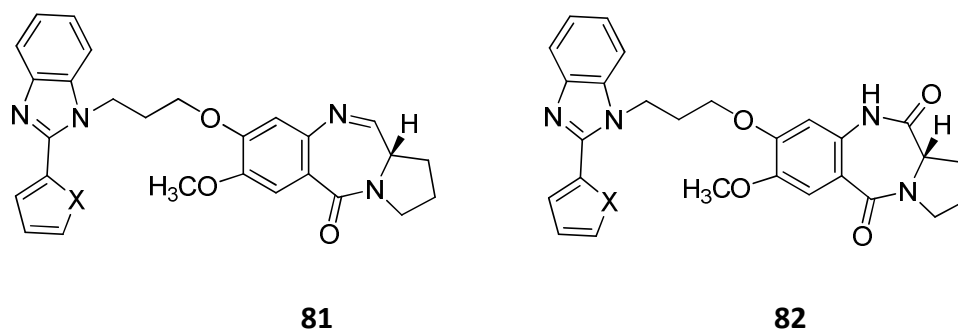


Figura 34. Conjugados PBD-benzimidazol.

También han dado buenos resultados de actividad citotóxica *in vitro* los conjugados formados por una pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina y un β -glucurónido (**83**);⁵¹ así como el complejo resultado de la fusión de una unidad de PBD y chalcona (**84**).⁵²

⁴⁹ (a) Denny, W. A.; Rewcastle, G. W.; Baguly, B. C. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 814. (b) Goker, H.; Kus, C.; Boykin, D. W.; Yildiz, S.; Altanlar, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2589. (c) Seth, P. P.; Jefferson, E. A.; Risen, L. M.; Osgood, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1669.

⁵⁰ Kamal, A.; Kumar, P. P.; Sreekanth, K.; Seshadri, B. N.; Ramulu, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2594-2598.

⁵¹ Kamal, A.; Tekumalla, V.; Raju, P.; Naidu, V. G. M.; Diwan, P.V.; Sistla, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3769-3773.

⁵² Kamal, A.; Shankaraiah, N.; Prabhakar, S.; Reddy, C. R.; Markandeya, N.; Reddy, K. L.; Devaiah, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2434-2439.

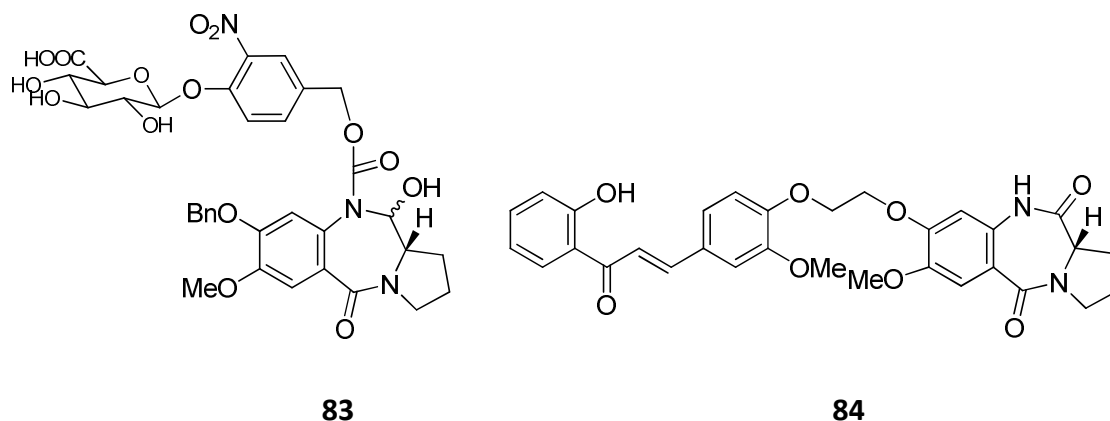


Figura 35. Conjugados PBD-β-glucorónido **83** y PBD-chalcona **84**.

En los últimos años, se ha descubierto el importante papel que tiene la presencia de átomos de flúor en algunos fármacos para que puedan desarrollar eficazmente sus propiedades. Se ha observado que gran número de moléculas orgánicas fluoradas son conocidas por ejercer un amplio rango de actividades biológicas y, dentro de éstas, los anticancerígenos fluorados constituyen un objetivo primordial en el estudio de fármacos para este tipo de terapias. Por ello, uno de los últimos estudios en este campo, consiste en la introducción de átomos de flúor en un complejo dimérico de PBDs. Así se ha llegado a compuestos del tipo de **85** (Figura 36) que han ofrecido resultados prometedores en el tratamiento para diversos tipos de cáncer humano, llegando a funcionar con valores de GI_{50} (concentración causante de la inhibición del 50% del crecimiento celular) del orden micro y nanomolar.⁵³

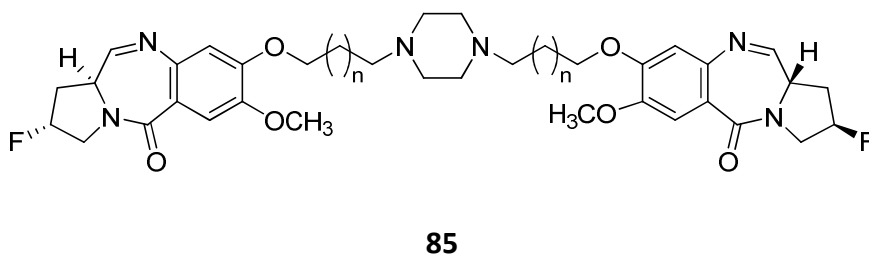


Figura 36. Dímero de PBD fluorado con actividad contra el cáncer humano.

⁵³ Kamal, A.; Rajender; Reddy, D. R.; Reddy, M. K.; Balakishan, G.; Shaik, T. B.; Chourasia, M.; Sastry, G. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *17*, 1557-1572.

2.3.1. Síntesis de pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinonas (PBDs).

Las estrategias sintéticas diseñadas para la obtención de los antibióticos antitumorales que se han desarrollado hasta la fecha, tienen todas como paso clave la formación del enlace N₁₀-C₁₁ con el consiguiente cierre del ciclo de 7 eslabones. El problema que presenta la preparación de este tipo de compuestos es el de la formación de la imina o la carbinolamina ya que, debido a la gran inestabilidad de estas funcionalidades, ha de generarse en el último paso de la síntesis y en las condiciones más suaves posibles.

En el diseño del plan sintético para la consecución de este tipo de compuestos, también es importante tener en cuenta la posible racemización del centro C_{11a}, ya que para que actúe eficazmente la configuración del mismo ha de ser S.

Considerando todos estos requisitos, las diferentes estrategias sintéticas desarrolladas para la preparación de las PBDs podrían resumirse en el siguiente esquema:⁵⁴

⁵⁴ Thurston, D. E. and Bose, D. S. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 433-465.



Los compuestos isoméricos con los anteriores, con fusión [1,2-*a*] entre la pirrolidina y el anillo benzodiazepínico, permanecen inexplorados (Figura 37). De hecho, los únicos descritos hasta la fecha son compuestos con fusión entre el anillo diazepínico y heterociclos aromáticos pentagonales como el imidazol o el pirrol.

También sintetizaron compuestos benzodiazepínicos con un anillo de pirrol en esas posiciones 1 y 2, y observaron que derivados como **87** (Figura 37) ejercían

38

también su actividad sobre el SNC, provocando sedación, amansamiento, variaciones en la coordinación motora, anticonvulsión...⁵⁶

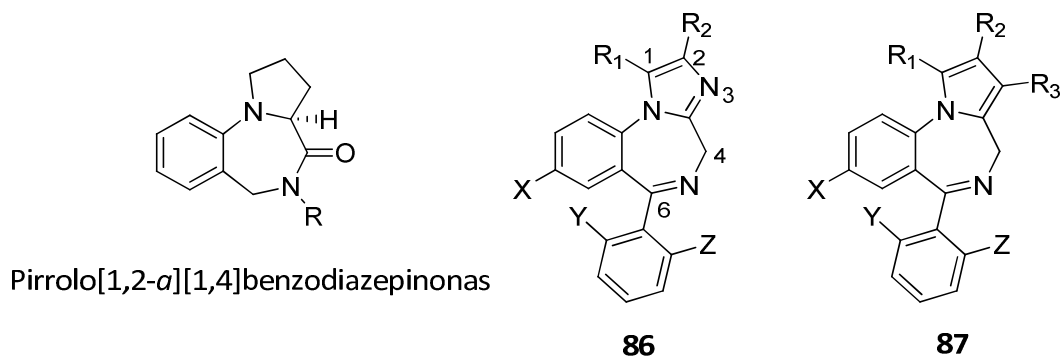


Figura 37. Benzodiazepinonas con fusión [1,2-*a*] a anillos heteroaromáticos de 5 eslabones.

En estudios posteriores se observó que este tipo de compuestos también desarrollan actividades fungicidas siendo, compuestos como **88** (Figura 38), activos frente a especies como el *Aspergillus fumigatus* o la *Candida parapsilosis*.⁵⁷

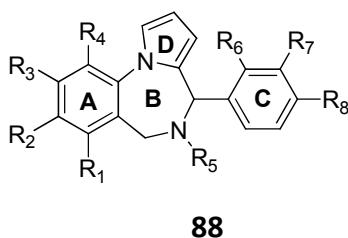


Figura 38. Pirrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepinas con actividad fungicida.

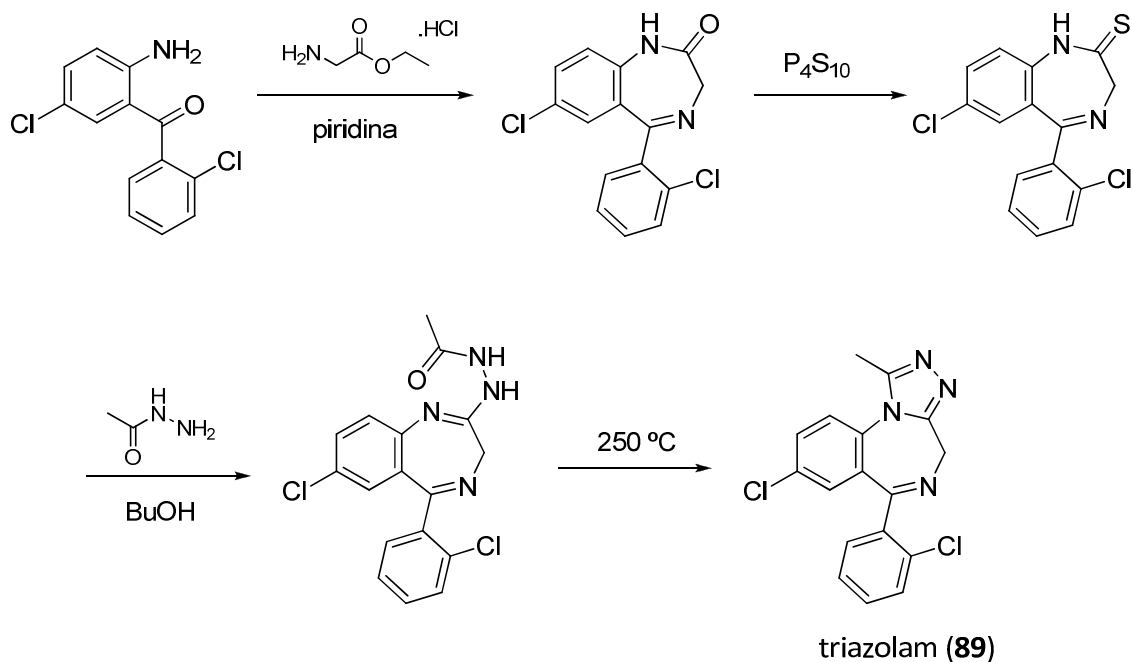
2.4.1. Síntesis de pirrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepinas.

La estrategia general planteada para la obtención de este tipo de compuestos, consiste en la obtención, en primer lugar, del anillo diazepínico de la manera habitual y el posterior cierre del ciclo nitrogenado de cinco eslabones a partir de un sustituyente introducido en la posición C₂, como se muestra para la síntesis del triazolam (**89**),

⁵⁶ Hara, T.; Kayama, Y.; Mori, T.; Itoh, K.; Fujimori, H.; Sunami, T.; Hashimoto, Y.; Ishimoto, S. *J. Med. Chem.* **1978**, 21 (3), 263-268.

⁵⁷ Meerpoel, L.; Van Gestel, J.; Van Gerven, F.; Woestenborghs, F.; Marichal, P.; Sipido, V.; Terence, G.; Nash, R.; Corensa, D.; Richards, R. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3453-3458.

hipnótico e inhibidor de la agregación plaquetaria, que pertenece a este tipo de compuestos.



Esquema 6. Síntesis del triazolam.

2.5. Importancia y actividad biológica de los xantenos

El núcleo de xanteno (Figura 39) es un importante grupo cromóforo presente en algunos de los pigmentos sintéticos más antiguos, muchos de los cuales tienen todavía importantes aplicaciones, como por ejemplo en tintas, barras de labios y barnices, en su uso como colorante para seda y papel, en aditivos alimentarios o como colorante para tinciones biológicas, como es el caso de los derivados de fluoresceína **90**.⁵⁸ Los xantenos del tipo de **91**, también son usados como conectores (linkers) en síntesis en fase sólida de péptidos,⁵⁹ y como grupos protectores de hidroxilos en el

⁵⁸ (a) Katritzky, A.; Rees, C. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon: New York, **1984**, Vol 3, 878; (b) Scalia, S.; Simeoni, S. *Chromatographia*, **2001**, 53, 490-494.

⁵⁹ Henkel, B.; Zeng, W.; Bayer, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3511-3512.

caso de **92**.⁶⁰ Otras aplicaciones son su uso en láseres o en materiales fluorescentes sensibles al pH.⁶¹

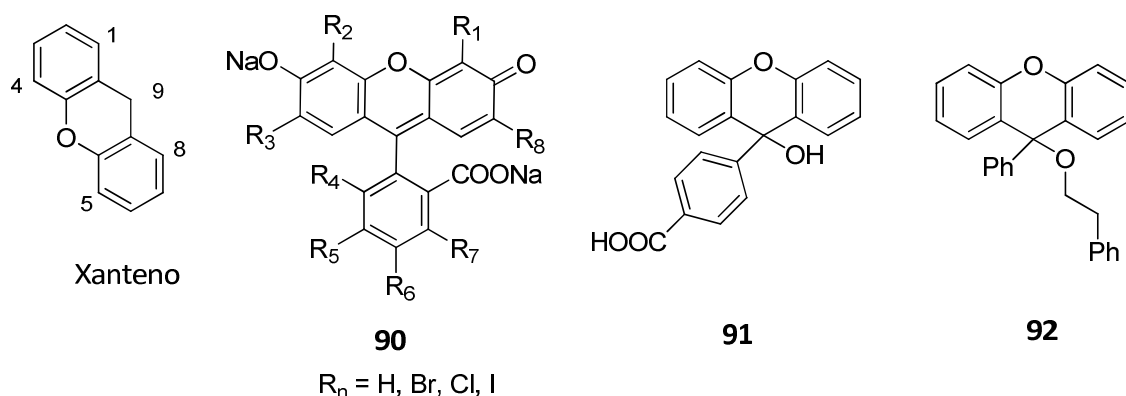


Figura 39. Núcleo de xanteno y derivados con diversas actividades.

Además de las actividades anteriormente citadas, también poseen interesantes propiedades biológicas lo que permite su empleo en la medicina.

Una serie de 9-[(aminoalquil)tio]-9*H*-xantenos (**93-96**)⁶² y 9*H*-xanten-9-aminas (**97**)⁶³ poseen actividad inhibidora de la secreción gástrica en la rata y en el perro. Los compuestos con mayor potencia inhibidora en el perro son los 9-[(aminoalquil)tio]-9*H*-xantenos que tienen un grupo amino primario separado del azufre por tres metilenos (**93**, n = 3) y algunos derivados de la morfolina (**95**), y las 3-(9*H*-xanten-9-ilamino)-1-etilpiperidina (**98**).

⁶⁰ (a) Misetic, A.; Boyd, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1653-1656; (b) Dominguez, D.; de la Fuente, M. C. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10019-10028.

⁶¹ Knight, C. G.; Stephens, T. *Biochem. J.* **1989**, 258, 683-689.

⁶² Bristol, J. A.; Gold, E. H.; Gross, I.; Lavery, R. G.; Long, J. F. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1010.

⁶³ Bender, P. E. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1218.

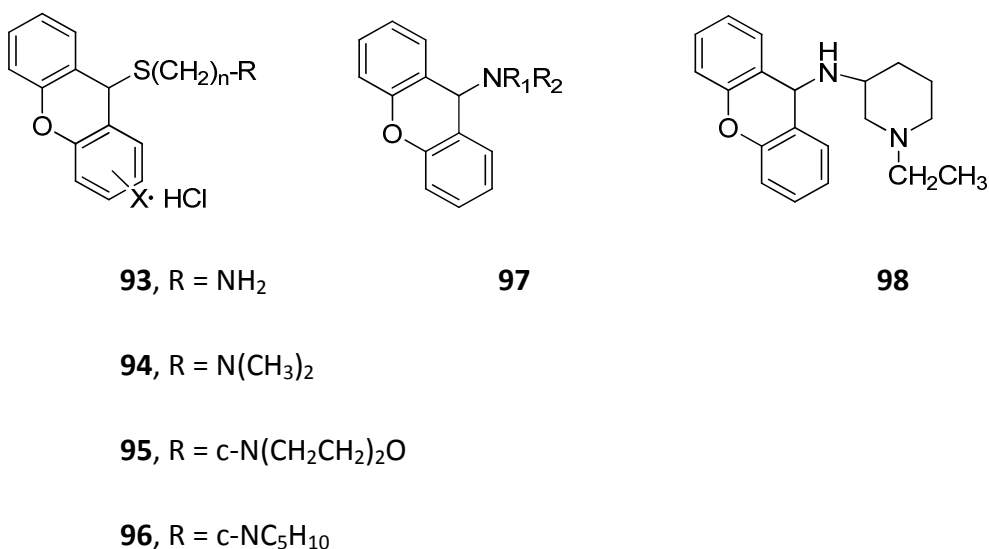


Figura 40. Xantenos con actividad inhibidora de la secreción gástrica.

Ciertas *N*-(2-cloroetil)-*N'*-(9*H*-xanten-9-il)-*N*-nitrosoureas (**99**) son activas *in vitro* contra el SCLCN6 L16 (carcinoma epidérmico bronquial de origen humano).⁶⁴ La *N*-(2-cloroetil)-*N'*-(2-metoxi-9*H*-xanten-9-il)-*N*-nitrosourea (**99**, R₁ = OCH₃, R₂ = H) también es activa contra el sistema tumoral P388 de leucemia en ratones. La introducción de un grupo hidroxilo en la posición 4 de una serie de 1'-metilxanten-9-espiro-4'-piperidinas (**100**) produce una potente actividad opiácea.⁶⁵ Y en compuestos carentes de este grupo hidroxilo fenólico, la actividad opiácea se genera al introducir un grupo (fenilamino)etilo sustituyendo al metilo de la posición 1' (Figura 41).

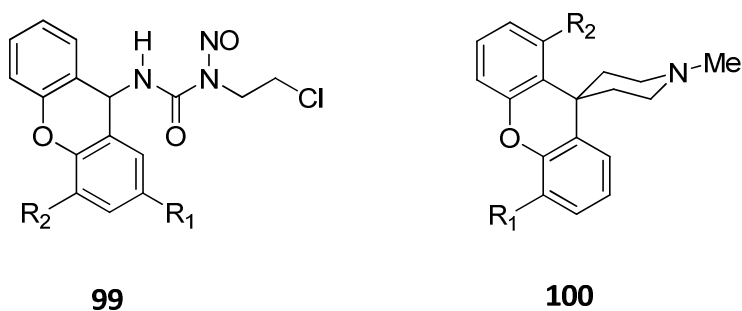


Figura 41. Xantenos con actividad antitumoral y opiácea.

⁶⁴ Filipatos, E.; Papadadi-Valiraki, A.; Roussakis, C.; Verbist, J. F. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1993**, 326, 451.

⁶⁵ Galt, R. H. B.; Matusiack, Z. S.; Pearce, R. J.; Shaw, J. S. *J. Med.Chem.* **1989**, 32, 2357.

La griffipavixantona (**101**) es una xantona citotóxica perteneciente a *Garcinia pavidolia* y *Garcinia griffithii*, ambas plantas de Malasia.⁶⁶ También algunas piranoxantenonas amino derivadas del tipo de **102** poseen actividad citotóxica contra el cáncer de colon y pulmón en humanos.⁶⁷

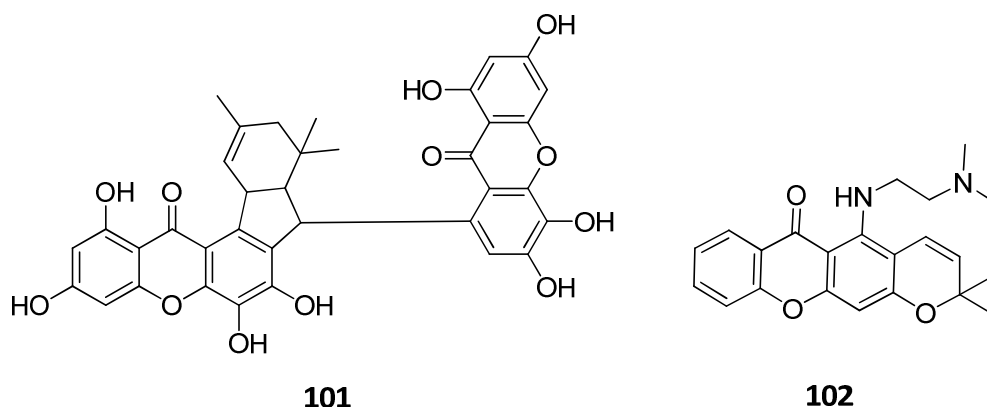


Figura 42. Xantenos con actividad frente al cáncer.

Además de las ya citadas, los xantenos exhiben una actividad biológica muy diversa: actividad inhibidora de la trombosis,⁶⁸ antibacteriana,⁶⁹ vasodilatadora,⁷⁰ anestésica⁷¹ y anticolinérgica.⁷²

⁶⁶ Xu, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9103.

⁶⁷ Kolokythas, G.; Kostakis, I. K.; Pouli, N.; Marakos, P.; Skaltsounis, A-L.; Pratsinis, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1443-1446.

⁶⁸ Lin, C. N. *J. Pharm. Pharmacol.* **1996**, 48 (9), 887. *Chem. Abstracts* **1997**, 126, 69725.

⁶⁹ Yunnikova, L. P.; Voronina, E. V. *Khim-Farm. Zh.* **1996**, 30 (11), 31. *Chem. Abstracts.* **1997**, 126, 157367.

⁷⁰ Felfoldi, K.; Molnar, A.; Batok, M. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1976**, 79, 333. *Chem. Abstracts* **1977**, 87, 15698d.

⁷¹ Ritcher, G.; Vegyeszeti, G. **Fr. Demande 2.154.455.** *Chem. Abstracts*, **1973**, 79, 91974g.

⁷² (a) Walter, G.; Bauer, R. **Ger offen 2.043.455.** *Chem. Abstracts*, **1972**, 76, 140537z; (b) Toldy, L.; Toth, I.; Borsy, J. *Acta Chim.* **1971**, 70, 101. *Chem. Abstracts*, **1972**, 76, 3796u.

2.6. Importancia de la piridina y actividad biológica.

La piridina constituye una de las piezas fundamentales en la naturaleza, la química orgánica e industria química.⁷³

En la naturaleza existen multiplicidad de sustancias naturales que contienen este anillo heteroaromático en su estructura. Así, se ha demostrado que está presente en algunos componentes fundamentales del cuerpo humano: algunas coenzimas como el NAD (**103**) de vital importancia en el metabolismo humano; en algunas vitaminas como la vitamina hidrosoluble B₃ o niacina (**104**), descubierta a principios del siglo XX, eficaz en el tratamiento de la demencia y la dermatitis; en la vitamina B₆ o piridoxina (**105**, **106** y **107** ya que está formada por un grupo de tres compuestos) que encontramos en el germen de trigo, carne y verduras; en coenzimas derivados de estas vitaminas como el fosfato de piridoxal (**108**) que funciona como coenzima de las transaminasas... (Figura 43)

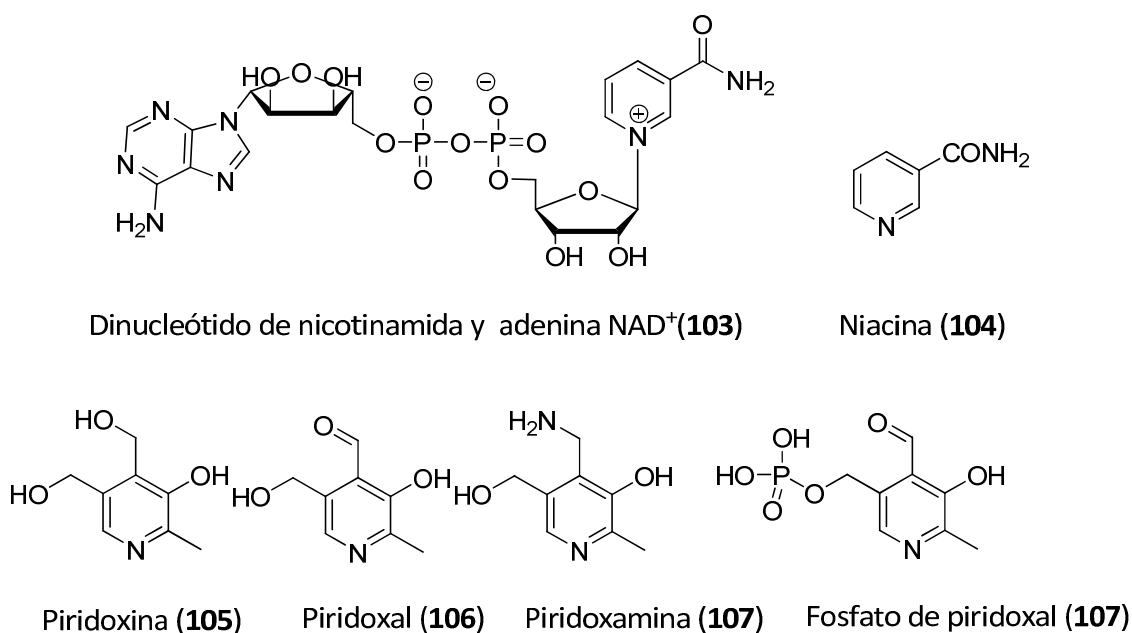


Figura 43. Sustancias naturales que contienen piridina en su estructura.

También algunos alcaloides con diferentes usos contienen algún anillo piridínico en su estructura: la nicotina que es un conocido estimulante y bloqueante

⁷³ (a) Henry, G. D.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6043 y las referencias allí citadas; (b) Cutshall, N. S.; Kucera, K. A.; Ursion, R.; Latham, J.; Ihle, N. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1517.

ganglionar o, de su misma familia, la anabasina (**109**) que debido a la alta toxicidad que posee se emplea como insecticida; la ricinina (**110**) que se extrae de las semillas del Ricino y se caracteriza por su eficaz unión con los ribosomas de células eucariotas, provocando la paralización de la síntesis de proteínas, lo que permitiría su empleo de manera selectiva para la destrucción de células cancerosas (Figura 44).

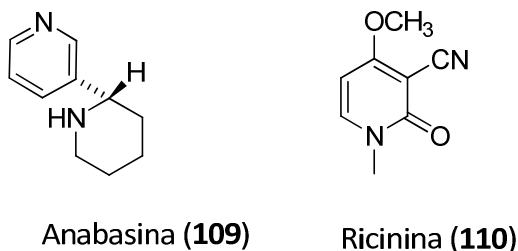


Figura 44. Alcaloides con piridina.

Entre sus aplicaciones, la piridina constituye un importante componente estructural de muchos herbicidas, insecticidas, adhesivos, colorantes, pinturas, tintes, materiales... Ejemplos de esto son: el paraquat o *N,N'*-dimetil-4,4'-dicloro bipiridinio (**111**) que se emplea como herbicida orgánico de gran potencia,⁷⁴ y la 2-vinilpiridina (**112**) que forma parte del latex (Figura 45).

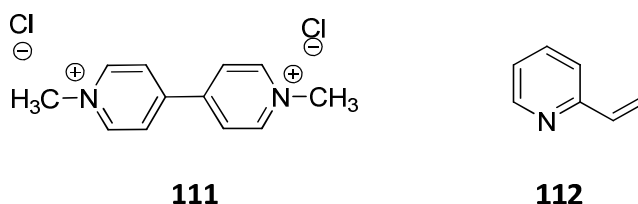


Figura 45

También tiene importantes aplicaciones en la química farmacéutica y médica. Así, se ha observado que derivados piridínicos sencillos como la DMAP (*N*-metil-1-(piridin-2-il)metanamina, **113**) o la ENDIP (*N*¹,*N*²-bis(piridin-2-ilmetil)etan-1,3-diamina, **114**) pueden ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer gracias a su

⁷⁴ Shimizu, S.; Watanabe, N.; Kataoka, T.; Shoji, T.; Abe, N.; Morizhita, S.; Ichimura, H. *Ullman's encyclopedia of industrial chemistry*. Ed. Wiley-VCH, Weinheim. Otro ejemplo de herbicida piridínico: Ren, Q.; Mo, W.; Gao, L.; He, H.; Gu, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 171-178.

capacidad quelatante de metales como el Cu (II) y el Zn (II).⁷⁵ Del mismo modo, derivados piridínicos sencillos fusionados a ciclos de cinco eslabones (**115**, Figura 46) han demostrado ser activos frente a algunos tipos de melanomas.⁷⁶

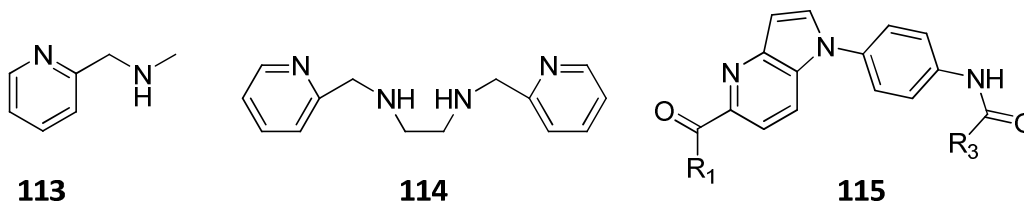


Figura 46. Derivados piridínicos con actividad farmacológica.

Además, se emplea como desnaturalizante para las mezclas de anticongelantes, para el alcohol etílico, fungicidas y tinte textil.

En el campo de la química orgánica se emplea como disolvente para multiplicidad de reacciones (Condensación de Knoevenagel, adición de Michael...) así como una base eficaz. Además, la electronegatividad de su átomo de nitrógeno empobrece la densidad electrónica del anillo, haciéndolo menos susceptible a la sustitución electrófila aromática a la vez que favorece la sustitución nucleófila aromática y fomenta la metalación por medio de bases fuertes. Estas últimas dos propiedades permiten sintetizar un gran número de derivados funcionalizados.

2.7. Herramientas en el diseño de un fármaco

En el proceso de diseño de un fármaco, antes de llevar a cabo su síntesis, es importante hacer un estudio de las relaciones existentes entre la estructura-actividad para ver si ese compuesto es farmacológicamente viable ya que, además de poseer las propiedades específicas para ejercer su acción en el organismo (capacidad de unión con el ADN, inhibición de algunas enzimas, interacción con receptores proteicos...) ha de tener propiedades farmacocinéticas adecuadas para la óptima administración y

⁷⁵ Lakatos, A.; Zsigo, E.; Hollender, D.; Nagy, N. V.; Fülöp, L.; Simon, D.; Bozso, Z.; Kiss, T. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 1302-1315.

⁷⁶ Kim, H. J.; Jung, M-H.; Kim, H.; El-Gamal, M. I.; Sim, T. B.; Lee, S. H.; Hong, J. H.; Hah, J-M.; Cho, J-H.; Choi, J. H.; Yoo, K. H.; Oh, Ch-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 413-417.

difusión en el mismo. Asimismo, es importante que además de las propiedades deseadas, no tenga otros efectos secundarios que lo conviertan en tóxico o peligroso para el individuo.

Para llevar esto a cabo existen una serie de programas informáticos, que permiten predecir algunas de las propiedades químicas más relevantes para cada compuesto, dando una idea de su posible viabilidad como potencial fármaco.

Así, los parámetros que se deben tener en cuenta son los siguientes:

- **Log P:** coeficiente de partición octanol/agua. Nos indica la liposolubilidad de la molécula para darnos una idea de la magnitud de su distribución en el organismo. Para compuestos con una razonable probabilidad de ser absorbidos, el valor de log P no debe ser mayor de 5. La distribución de log P de más de 3000 fármacos comercializados subraya este hecho. Se representa mediante la siguiente ecuación:

$$\log P_{oct/wat} = \log \left(\frac{[solute]_{octanol}}{[solute]_{un-ionized\ water}} \right)$$

- **Log S:** nos indica la solubilidad acuosa de un compuesto, lo que afecta significativamente a su absorción y consecuente distribución a lo largo del organismo. En general, una mala solubilidad implica una mala absorción, por lo que es importante evitar compuestos con mala solubilidad. Con el estudio de diversos fármacos comerciales se ha estimado que para que un compuesto tenga buena solubilidad, el valor de su log S ha de ser mayor de -4.
- **Área de Superficie Polar TPSA:** (*Polar Surface Area*) ofrece una aproximación rápida del área de superficie polar molecular, un parámetro útil para la predicción de propiedades de transporte de fármacos. Se define como la suma de superficies de átomos polares (normalmente oxígenos, nitrógenos e hidrógenos adyacentes) en una molécula. Este parámetro

muestra la correlación con la absorción intestinal en humanos y la penetración de la barrera hematoencefálica (BHE).⁷⁷

- **N atoms:** es el número de átomos de la molécula sin contar los hidrógenos.
- **MW:** *molecular weight* o peso molecular de la molécula. Normalmente la optimización en la preparación de los compuestos suele conllevar un aumento del peso molecular. Sin embargo, si un compuesto tiene un peso molecular muy elevado, tendrá mayor dificultad para ser absorbido y distribuido por el organismo, por lo que es importante tener esto en cuenta. El 80 % de los fármacos comerciales tiene un PM < 450.
- **nON:** numero de oxígenos y nitrógenos que posee la molécula.
- **nviolations:** nos indica las violaciones estéricas que podría haber en la molécula.
- **Numero de enlaces giratorios, nortb:** *number of rotatable bonds* nos da una aproximación de la flexibilidad de la molécula. Se ha demostrado que es un buen parámetro para predecir la biodisponibilidad oral de la molécula.⁷⁸ Un enlace rotatable se define como cualquier enlace sencillo, no incluido en un anillo, enlazado a un átomo pesado (distinto de H) no terminal.
- **Volumen molecular:** es el volumen de la molécula. Determina características de transporte de moléculas tales como la absorción intestinal. A menudo es empleado en estudios QSAR para modelar propiedades moleculares y actividad biológica.

⁷⁷ Ertl, P.; Rohde, B.; Selzer, P. *J. Med. Chem.* **2002**, *43*, 3714-3717.

⁷⁸ Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H.-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615-2523.

2.7.1. Regla del 5 de Lipinski (“Lipinski’s rule of five”)

Esta regla establece que para que una molécula pueda ser “apta” para llegar a ser un fármaco (“drug-like molecules”), ha de tener los siguientes valores (todos ellos múltiplos de 5, de ahí su nombre):

$$\text{LogP} \leq 5$$

$$\text{Molecular weight} < 500$$

$$\text{Number of hydrogen bond acceptors} < 10$$

$$\text{Number of hydrogen bond donors} < 5$$

Hoy en día, debido a que el impacto de internet en la sociedad ha aumentado considerablemente, especialmente en el campo de la educación e investigación científica, existen un gran número de herramientas en la red que permiten llevar a cabo este tipo de cálculos. Así, existen sofisticados programas de gran ayuda en el proceso de diseño y desarrollo de nuevos fármacos, ya que permiten predecir las propiedades moleculares de las moléculas (hidrosolubilidad, absorción intestinal, peso y volumen molecular...), así como sus sustituyentes (visualización de moléculas, soporte para química combinatoria, análisis de diversidad...). Algunos ejemplos son:

- Molinspiration Property Calculator (MiPC): <http://www.molinspiration.com>
- Marvin and calculator Plugin Demo: <http://www.chemaxon.com>
- OSIRIS Property Explorer: <http://www.organic-chemistry.org>

OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

En vista del interés farmacológico y la gran demanda que presenta la familia de las benzodiazepinas, nos pareció interesante la realización de un estudio sobre la síntesis y evaluación biológica de nuevos representantes de este tipo de compuestos.

Teniendo en cuenta los precedentes descritos sobre la amplia actividad biológica de los distintos farmacóforos activos como las pirrolo[1,4]diazepinas, las 5-fenil[1,4]benzodiazepinonas, el núcleo de xanteno..., decidimos abordar la síntesis de nuevas moléculas híbridas resultantes de diversas fusiones posibles entre los mismos, lo que nos ha llevado a plantearnos los siguientes objetivos de este trabajo de Tesis:

I. Síntesis de nuevas 5-arilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas

En esta primera sección, nos propusimos la preparación de nuevos sistemas benzodiazepínicos formados por la fusión del núcleo de pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina a distintos farmacóforos, como el xanteno y las 5-aril[1,4]benzodiazepinonas, mediante el desarrollo de estrategias sintéticas simples y eficaces a partir de productos comerciales o fácilmente asequibles. En concreto, nos planteamos la síntesis de los compuestos **116-122** (Figura 47), mediante un procedimiento que nos permitiese la introducción de diversos sustituyentes en los anillos bencénicos, para hacer posible la generación de la diversidad estructural necesaria en los estudios biológicos de optimización.

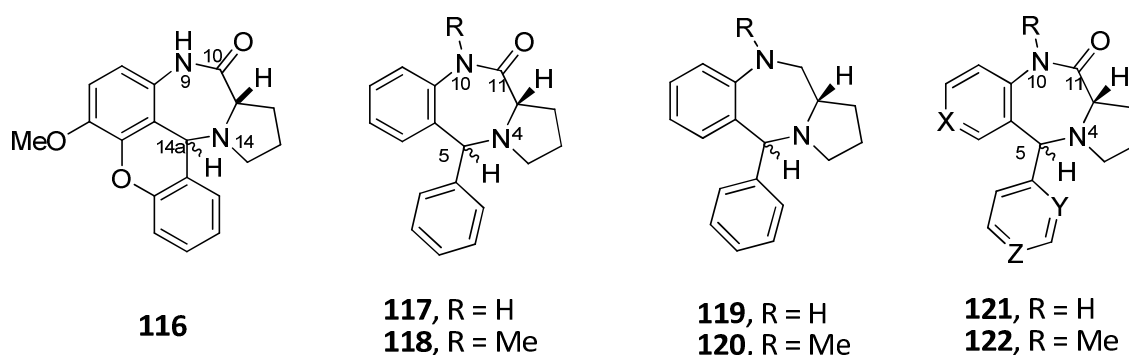
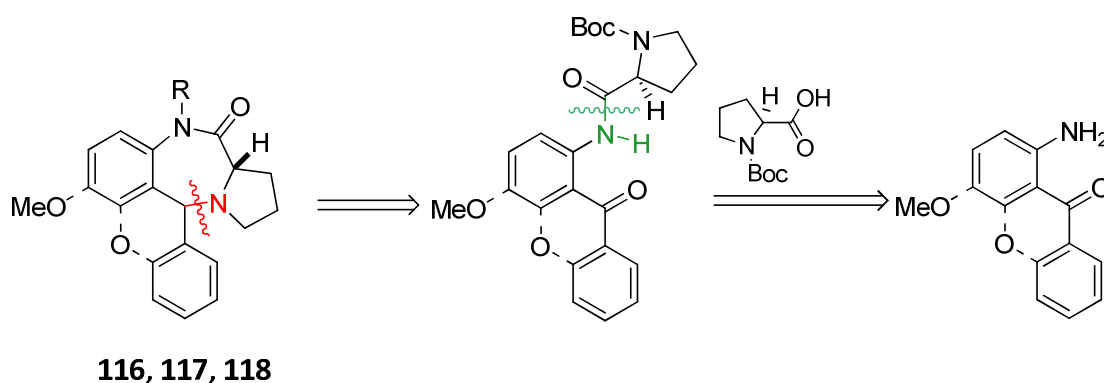


Figura 47.

Para la obtención de las benzodiazepinonas **116-118**, diseñamos una estrategia sintética general en la que, en primer lugar, se formaría un enlace de amida mediante una condensación entre el grupo amino de una aminobenzofenona inicial y el grupo carboxílico de la Boc-L-prolina; y cuya etapa clave sería el cierre del ciclo de siete eslabones. Esta ciclación, se llevaría a cabo mediante la formación del enlace entre el nitrógeno pirrolidínico de la prolina y el carbono diarílico, a través de un proceso de ciclodeshidratación, tal y como se muestra en el esquema retrosintético general 7. Finalmente, llevaríamos a cabo la preparación de las benzodiazepinas **119** y **120**, a partir de las correspondientes benzodiazepinonas **117** y **118**, mediante un proceso de reducción.



Esquema 7.

Una vez desarrollado y optimizado un método eficaz para la obtención de estas 5-fenilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas, nos planteamos la realización de un estudio sobre el efecto producido por la introducción de diversos sustituyentes en los anillos bencénicos, así como la influencia del grado de alquilación de la amida en el proceso de ciclación conducente a pirrolobenzodiazepinonas de tipo **121** y **122**.

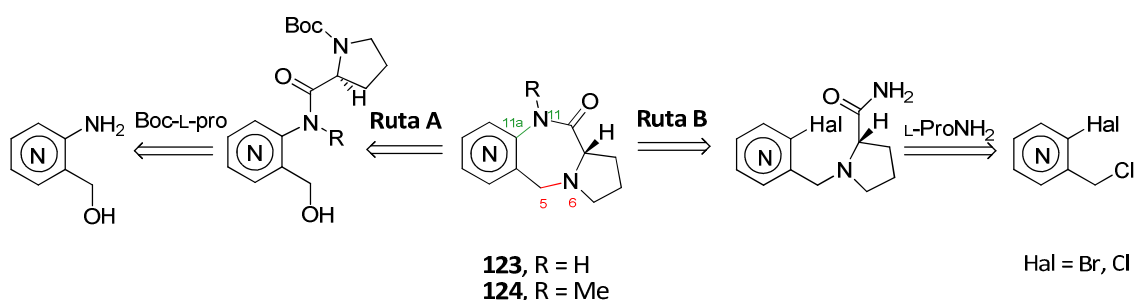
II. Síntesis de pirido[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-onas

Como segundo objetivo, nos marcamos el abordar la síntesis de compuestos tipo **123** y **124**, resultantes de la fusión de una pirrolo[1,2-a][1,4]diazepina a un anillo de piridina. Este tipo de compuestos presentan gran interés debido a que no han sido

preparados con anterioridad, y por la potencialidad farmacológica que poseen al tratarse de aza-análogos de las pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepinas (PBDs), ampliamente conocidas por su actividad antitumoral.

Nos planteamos su síntesis a través de dos aproximaciones complementarias, que se diferencian en el enlace que se forma en la última etapa. La primera de ellas (Ruta A), sería análoga a la empleada en el caso de las 5-fenilpirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepinas (**116-118**), en la que se construye en primer lugar el enlace C₁₀-N₁₁ con la introducción de la unidad de prolina, seguido del cierre del ciclo de 7 eslabones por formación del enlace C₅-N₆.

En la segunda de las aproximaciones (Ruta B), se invertiría el orden de formación de los enlaces C-N, construyéndose en primer lugar el enlace C₅-N₆ mediante una *N*-alquilación de L-prolinamida con una clorometilpiridina halogenada en la posición contigua, seguida del cierre del ciclo mediante un proceso de *N*-arilación intramolecular de la amida, tal como se muestra en el esquema 8:



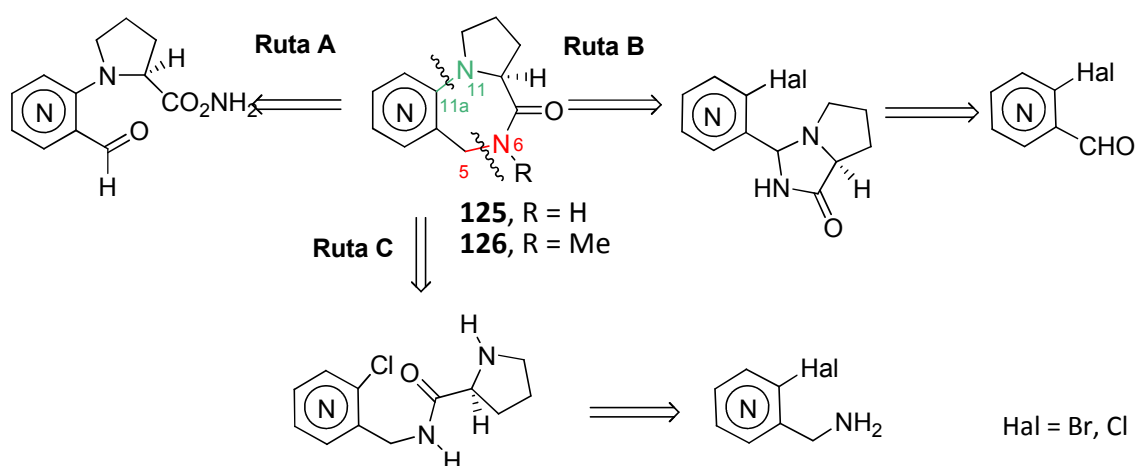
Esquema 8.

III. Síntesis de nuevas pirido[f]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-onas

Por último, nos propusimos la síntesis de una nueva familia de diazepinonas tricíclicas, isoméricas de las anteriores, resultantes de la sustitución de la unidad de benceno de una pirrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepinona por un anillo de piridina. Este tipo de estructuras están totalmente inexploradas, lo que las convierte en un objetivo de gran interés, tanto desde el punto de vista sintético, como farmacológico.

Por ello, nos planteamos la obtención de los compuestos del tipo **125** y **126** en los que la posición relativa del nitrógeno en el anillo piridínico va variando.

Su síntesis se planteó mediante diversas aproximaciones basadas en la construcción secuencial de los dos enlaces C-N del esqueleto diazepínico. En la primera de ellas (Ruta A), el paso clave de ciclación sería el de formación del enlace C₅-N₆ mediante un proceso de ciclodeshidratación; mientras que en las otras dos aproximaciones (Rutas B y C), el cierre del ciclo y etapa clave de la síntesis, consiste en la construcción del enlace C_{11a}-N₁₁ mediante un proceso de *N*-arilación o una S_NAr intramolecular, tal y como se muestra en el esquema retrosintético general 9:



Esquema 9.

IV. Estudio de la actividad biológica

Finalmente, para completar este trabajo, llevaríamos a cabo el estudio de la actividad biológica de los compuestos más relevantes. Para esto, nos plantemos la realización de ensayos *in vitro* e *in vivo*, así como cálculos teóricos de las propiedades farmacocinéticas más importantes de nuestros compuestos, para así poder establecer una serie de estimaciones preliminares orientativas hacia el desarrollo de nuevas sustancias activas.

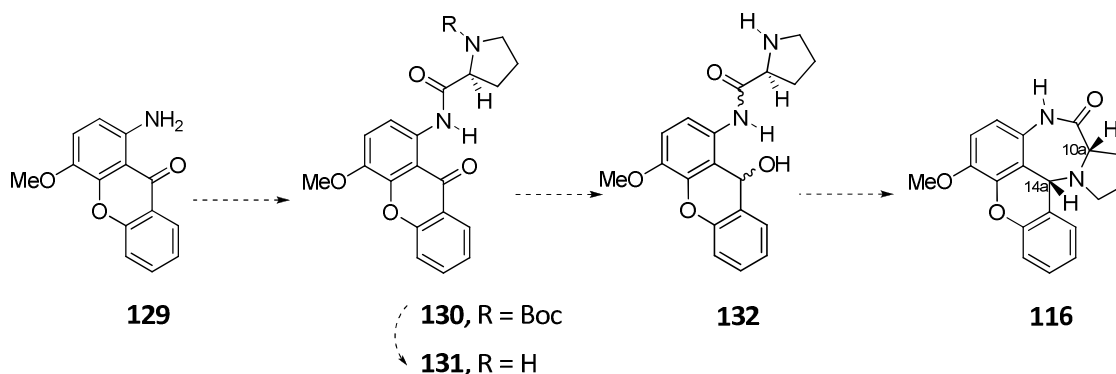
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

I. Síntesis de nuevas 5-arilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas

1. Síntesis de la (+)-(14a*R*, 10a*S*)-6-metoxi-9,10a,11,12,13,14a-hexahidro-10*H*-pirrolo[1,2-*a*]xanten[1,9-*ef*][1,4]diazepin-10-ona (**116**).

Teniendo en cuenta los precedentes bibliográficos descritos, y la potencial actividad farmacológica de este tipo de compuestos, nos hemos planteado el llevar a cabo la síntesis del compuesto pentacíclico **116** resultado de la fusión de diversos farmacóforos activos como son el xanteno y las pirrolobenzodiazepinonas.

Para la síntesis de la pirroloxantenodiazepinona **116** hemos planteado una estrategia en la que en primer lugar estableceríamos el enlace N₉-C₁₀ mediante una condensación entre el grupo amino de la aminoxantona **129** y el grupo carboxilo de la Boc-L-prolina. La etapa clave sería la de ciclación mediante la formación del enlace N₁₄-C_{14a} entre el nitrógeno pirrolidínico de la prolina y el carbono C₉ de la unidad de xanteno, obteniéndose así el compuesto pentacíclico **116** (esquema 10):

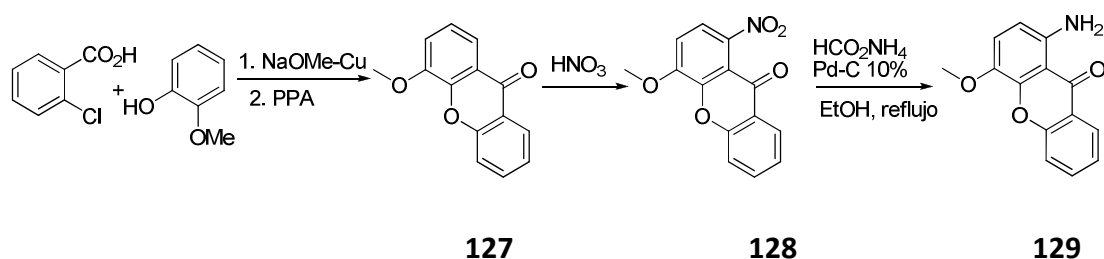


Esquema 10. Estrategia sintética diseñada para la obtención de la pirroloxantenodiazepinona **116**.

1.1. Preparación de la *N*-(4-metoxi-9-oxo-9*H*-xanten-1-il)-L-prolinamida (**131**).

Iniciamos la síntesis con la 4-metoxi-9*H*-xanten-9-ona (**127**), que fue fácilmente preparada en dos pasos partiendo del guayacol, asequible comercialmente, y el ácido *o*-clorobenzoico.⁷⁹

El tratamiento de **127** con ácido nítrico dio lugar a la nitroxantona **128**,⁸⁰ la cual fue reducida catalíticamente con Pd/C 10% y formiato amónico en EtOH para obtener la aminoxantona **129** en un 85% de rendimiento⁸¹ (esquema 11):



Esquema 11.

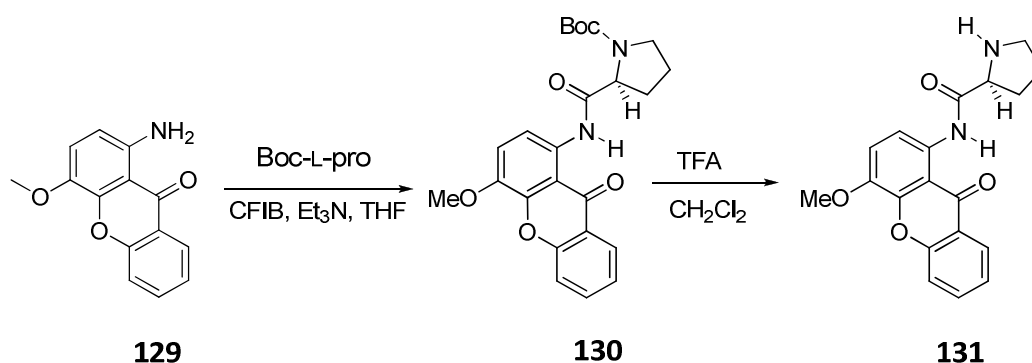
Para la introducción de la Boc-L-prolina en nuestra aminoxantona aplicamos el método del anhídrido mixto en el que se emplea cloroformiato de isobutilo (CFIB) como agente activante.⁸² Para ello, a una disolución de la Boc-L-prolina en THF a 0 °C se añadieron Et₃N (1.2 equiv) y CFIB (1.2 equiv). Al cabo de una hora de agitación se le añadió la aminoxantona **129** disuelta en THF a través de una cánula y se agitó a temperatura ambiente, obteniéndose la amida **130**, al cabo de dos días, de manera cuantitativa. El siguiente paso lo constituyó la eliminación del grupo *terc*-butoxicarbonilo (*Boc*) mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose el compuesto **131** cuantitativamente (esquema 12).

⁷⁹ Galt, R. H. B.; Horbury, J.; Matusiack, Z. S.; Pearce, R. L.; Shaw, S. J. *Med. Chem.* **1989**, 32, 2357-2362.

⁸⁰ Kudav, N. A.; Kulkarni, A. B. *Indian J. Chem., Sect. B.* **1976**, 14, 484-485.

⁸¹ Valenti, P.; Ceccarelli, G.; Re, P. J. *Chem. Engin. Data* **1970**, 15, 574.

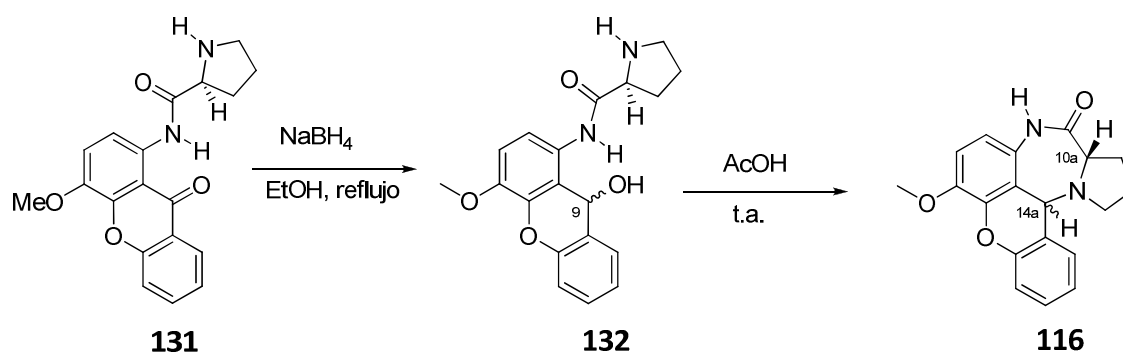
⁸² Lehmann, T.; Michel, D.; Glänzel, M.; Waibel, R.; Gmeiner, P. *Heterocycles*, **1999**, 51 (6), 1389-1400.



Esquema 12.

1.2. Ciclación N-C_{14a}

Para la obtención de la xantenodiazepina **116** fueron necesarios dos pasos: reducción del carbonilo de la xantona y ciclación. Así, el tratamiento de la carboxamida **131** con borohidruro sódico en EtOH a reflujo⁸³ dio el amidoxantidrol deseado **132**, aparentemente como una mezcla de los dos alcoholes epiméricos, lo que en el ¹H-RMN del crudo de reacción se evidenció por la presencia de 2 singletes para el hidrógeno H₉ a 5.96 y 6.00 ppm y los singletes anchos para el hidrógeno de las correspondientes amidas a 10.09 y 9.81 ppm (esquema 13).



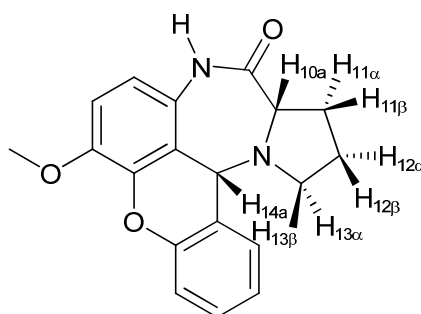
Esquema 13.

Finalmente, el tratamiento de esta mezcla con AcOH a temperatura ambiente durante dos días dio lugar a la diazepinona **116** en un 70% para las dos etapas. El análisis del espectro de ¹H-RMN, sugiere la formación de un único esteroisómero.

⁸³ Miki, T.; Kori, M.; Mabuchi, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 401-414.

Al objeto de determinar inequívocamente la configuración relativa de los hidrógenos H_{14a} y H_{10a} fue necesaria la asignación previa de las señales más significativas de su espectro protónico, lo que realizamos tanto mediante experimentos monodimensionales de 1H -RMN, ^{13}C -RMN y dept 135, como experimentos de correlación bidimensional homonuclear (COSY), heteronuclear directa (HMQC) y a larga distancia (HMBC) (tabla 2).

Tabla 2: Datos espectroscópicos de 1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto **116**.



116

Posición	$\delta^{13}C$ (ppm)	δ^1H (ppm)
10a	60.84	3.74 (dd, $J = 7.4$ y 2.1 Hz)
11	23.54	α : 2.43-2.40 (m) β : 1.79-1.73 (m)
12	23.37	α : 1.79-1.73 (m) β : 2.05-2.03 (m)
13	51.23	α : 3.18-3.15 (m) β : 2.62 (c, $J = 8.5$ Hz)
14a	54.93	4.69 (s)

Una vez asignadas las señales diagnóstico del espectro de protón, la determinación de la estereoquímica relativa de los hidrógenos en las posiciones 10a y 14a se realizó mediante una serie de experimentos nOe. Como se muestra en la figura 48, la irradiación de la señal a 4.69 ppm (H_{14a}) produjo un incremento del 1.9% en el doblete a 3.74 ppm (H_{10a}). Este dato es compatible con una distribución espacial

relativa *cis* de los hidrógenos H_{14a} y H_{10a} según puede verse en el modelo correspondiente a la conformación de mínima energía (MM2) del derivado pentacíclico **116**.

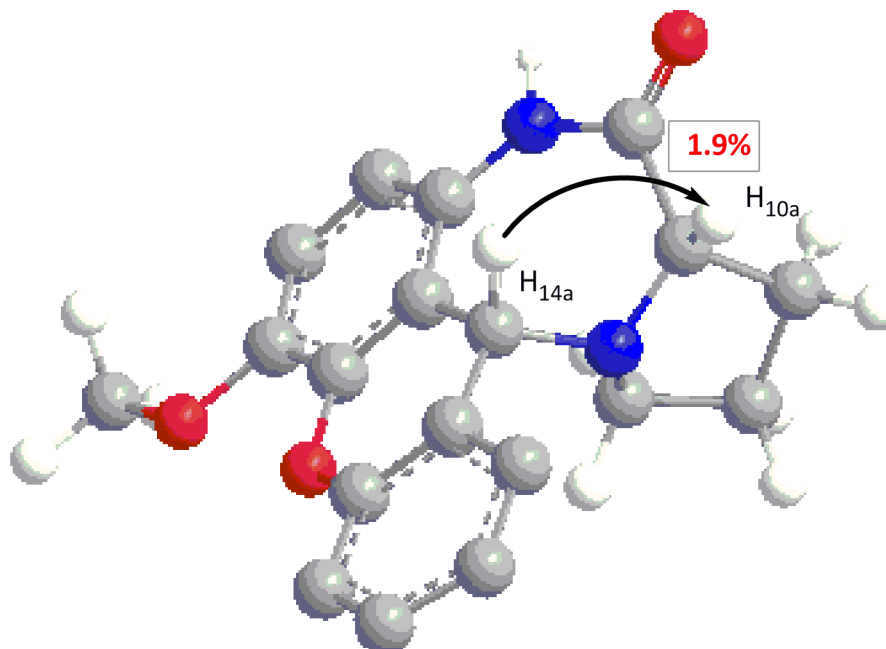


Figura 48: Conformación de mínima energía (MM2) y datos 1D-nOe del compuesto **116**.

La diazepinona final **116** es ópticamente activa $\{[\alpha]_D^{20} = +48.4$ (c 1, CH₂Cl₂)}, y su pureza enantiomérica se determinó mediante la inyección en un hplc provisto de una columna con fase estacionaria quiral (Columna OD-H). El cromatograma obtenido (Figura 49) mostró dos picos correspondientes a sendos enantiómeros, asignándose al mayoritario (82%) la configuración (14a*R*, 10a*S*) derivada de la L-prolina inicial. El 36% de racemización observado se atribuyó a la inestabilidad configuracional del C $_{\alpha}$ -H de la amida precursora **132** en el medio ácido, antes de la ciclación.

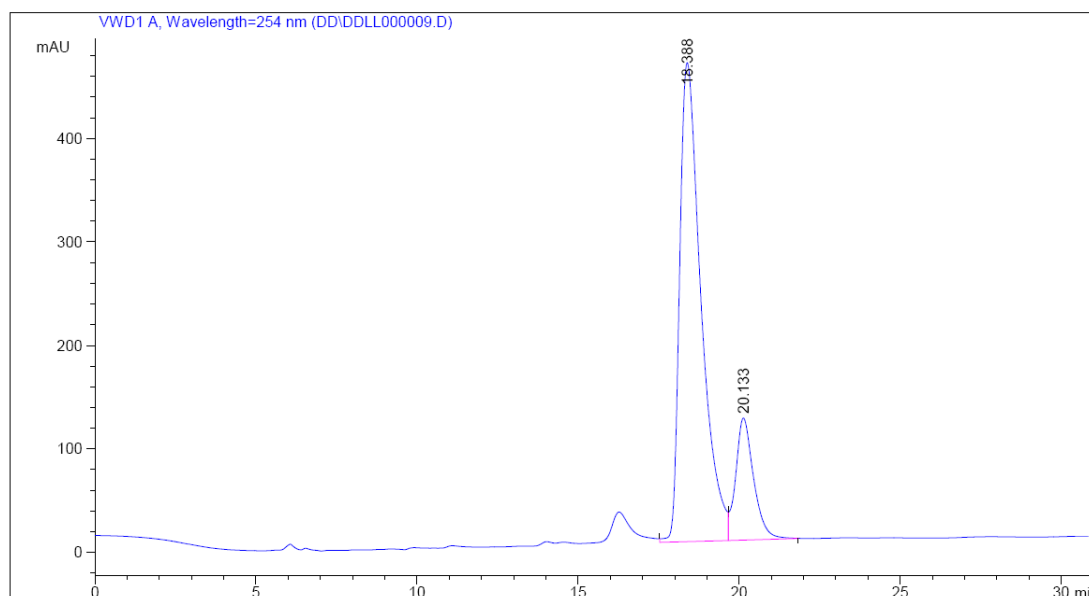


Figura 49. Cromatograma hplc de **116**.

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	18.388	VV	0.6958	2.13685e4	462.93057	82.3703
2	20.133	VB	0.5733	4573.49072	117.91679	17.6297

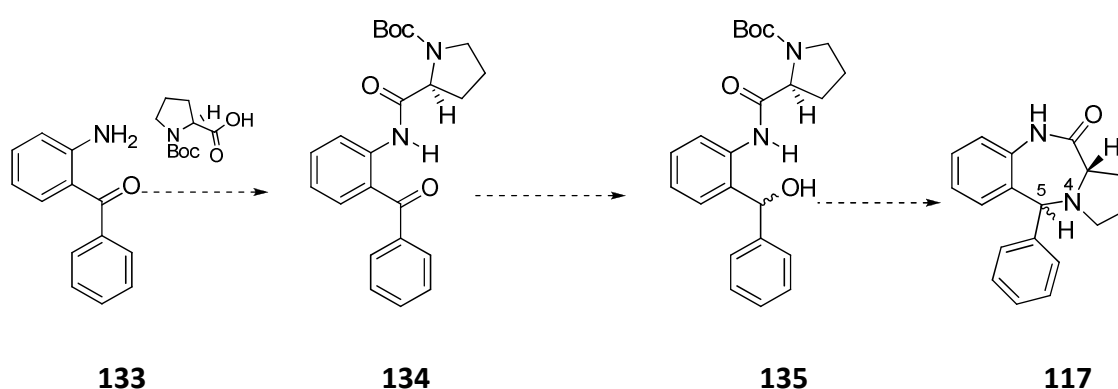
Completamos de esta forma la síntesis estereoselectiva de la (+)-(14aR, 10aS)-6-metoxi-9,10a,11,12,13,14a-hexahidro-10H-pirrollo[1,2-a]xanten[1,9-ef][1,4]diazepin-10-ona (**116**) mediante una secuencia de 6 pasos a partir de la metoxixantona **126** en un rendimiento global del 47% y un exceso enantiomérico del 64%.

2. Síntesis de la 5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (**117**).

Una vez sintetizada la xantenodiazepina **116** en un proceso estereoselectivo como el descrito anteriormente, nos planteamos la síntesis del análogo abierto **117**, no condicionado geométricamente por la presencia del puente éter presente en el xanteno.

Esta nueva molécula **117** presenta los farmacóforos biológicamente activos 5-fenil[1,4]benzodiazepina y pirrolo[1,4]benzodiazepinona (PBD monolactama), lo que la convierte en un objetivo de especial interés farmacológico.

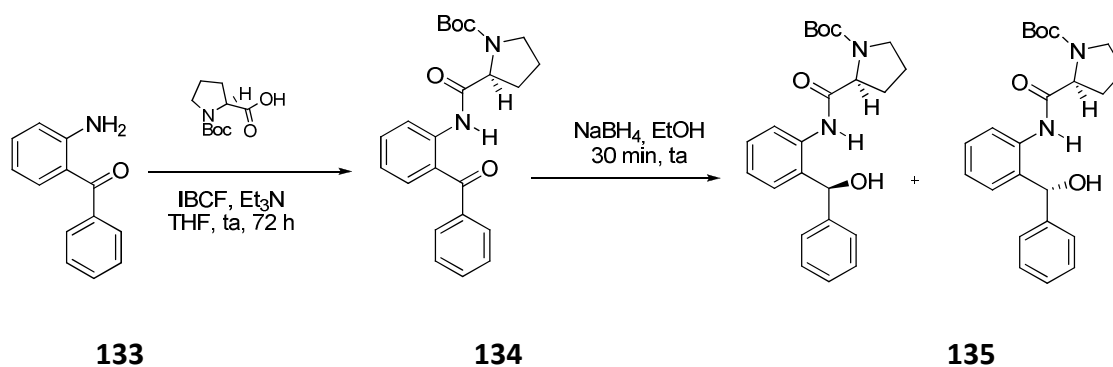
La síntesis de este nuevo compuesto se planteó mediante un proceso sintético análogo al anteriormente descrito. En primer lugar se establecería el enlace N₁₀-C₁₁, mediante una condensación entre el grupo amino de la 2-aminobenzofenona **133** inicial y el grupo carboxilo de la Boc-L-prolina. Después de la reducción del carbonilo y desprotección del nitrógeno pirrolidínico, la etapa clave sería la formación del enlace N₄-C₅ entre el grupo amino de la L-prolina y el C₅ dibencílico, a través de un proceso de ciclodeshidratación (esquema 14).



Esquema 14. Estrategia sintética para la obtención de **117**.

2.1. Preparación del precursor 135.

La preparación del precursor de ciclación **135** se inició mediante una reacción de condensación de la 2-aminobenzofenona **133** con el grupo ácido de la Boc-L-prolina mediante el método del anhídrido mixto, empleando el cloroformiato de isobutilo como agente activante.⁸² Para ello, se preparó una disolución de Boc-L-prolina en THF y se añadió Et₃N, se enfrió la disolución a 0 °C y a continuación se adicionó el cloroformiato de isobutilo para formar el anhídrido mixto. Sobre esta disolución se añadió, por medio de una cánula, la 2-aminobenzofenona **133** disuelta en THF, dejando que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente. La mezcla se sometió a agitación durante 72 h obteniéndose así el producto esperado **134** de manera cuantitativa (esquema 15).



Esquema 15.

En el espectro de ¹H-RMN de **134** cabe destacar la existencia de dos singletes anchos a 1.40 y 1.27 ppm correspondientes a los nueve hidrógenos del *terc*-butoxicarbonilo, así como todas las señales comprendidas entre 4.41 y 1.87 ppm para los siete protones alifáticos de la unidad de pirrolidina. Es significativo el ensanchamiento y desdoblamiento de algunas de las señales en el espectro de ¹H-RMN, lo que nos indica la presencia de rotámeros en el carbamato.⁸⁴

El paso siguiente consistiría en la reducción del carbonilo dibencílico del compuesto **134** a un grupo hidroxilo, con la idea de que éste, en un posterior

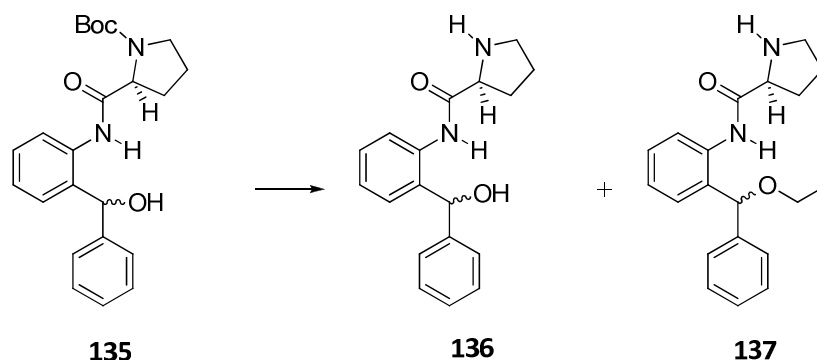
⁸⁴ Algunos precedentes de este tipo de rotámeros: (a) Rablen, P. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7930-7937; (b) Cox, C.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *64*, 2426-2427; (c) Kost, D.; Kornberg, N. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *35*, 3275-3276.

tratamiento ácido en la reacción de eliminación del grupo *terc*-butoxicarbonilo (*Boc*) presente en el sistema, sea desplazado para formar el carbocatión y se produzca *in situ* el ataque nucleófilo intramolecular del nitrógeno pirrolidínico a dicha posición, consiguiendo así la ciclación del sistema.

Tratamos por tanto, el compuesto **134** con NaBH₄ en etanol a temperatura ambiente durante 30 min.⁸³ El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna obteniéndose el compuesto **135** en un 98% de rendimiento, como una mezcla de diastereoisómeros no separados en proporción (50:50). En el espectro ¹H-RMN observamos como señales más características los singletes anchos a 9.03 y 8.01 ppm para los hidrógenos de la amida de los dos diastereoisómeros presentes, un singlete a 5.92 ppm para el protón de la posición dibencílica de ambos isómeros, y dos singletes a 1.41 y 1.42 ppm de los protones del *Boc*.

2.1.1. Intentos de ciclación de 135.

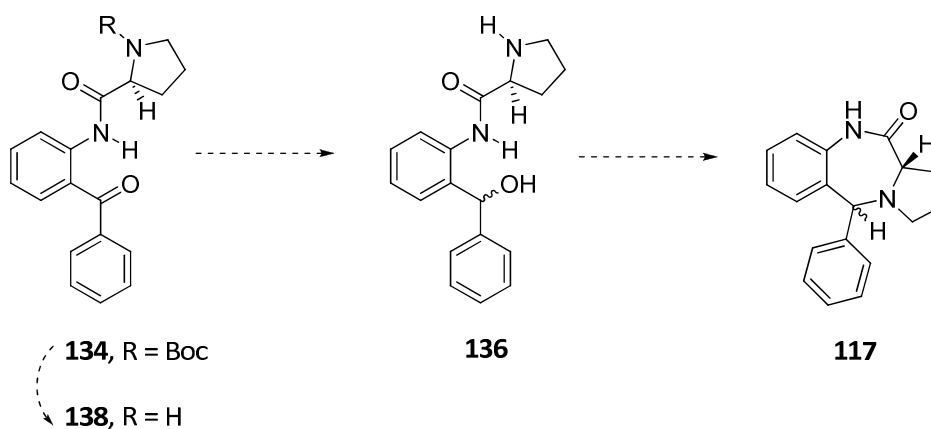
A continuación, se trató la mezcla de epímeros **135** con ácido trifluoroacético en diclorometano, a distintas temperaturas y distintos tiempos, con el objetivo de que se desprotegiese el nitrógeno del carbamato y que, en el propio medio de reacción, se formase el carbocatión en la posición dibencílica y diese lugar a la ciclación deseada. En ninguno de los casos llegamos al compuesto ciclado con este procedimiento, ya que siempre obtuvimos una mezcla del producto de desprotección **136** y el éter **137** resultante de la introducción del etanol (presente en el diclorometano como estabilizante) en el carbocatión formado en la posición dibencílica. En el caso en el que se empleó el diclorometano estabilizado con amileno se obtuvo una mezcla compleja de productos, en la que se observa la pérdida de la unidad de prolina, como se muestra en la tabla.

Tabla 3: Condiciones de ciclación de la mezcla **135**

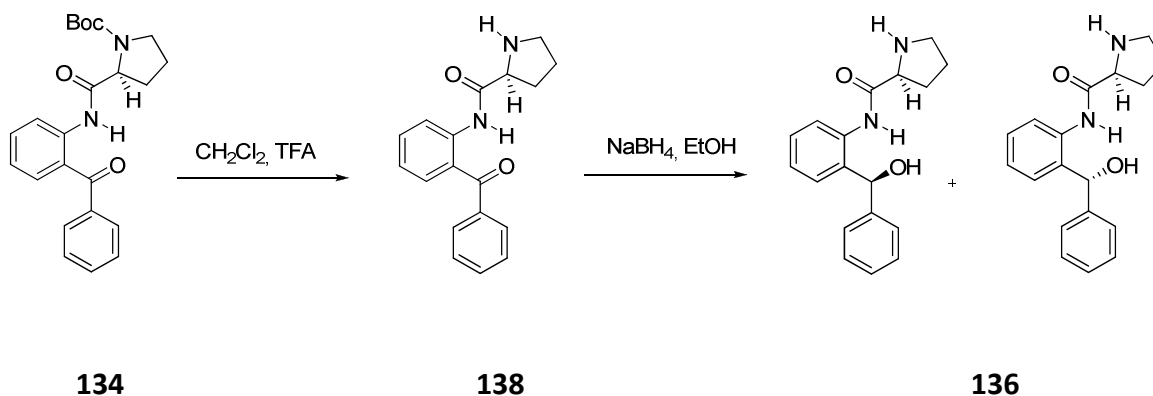
Condiciones	Disolvente	Tiempo	Temperatura	Resultado
TFA	DCM (estab con EtOH)	2 h	-10 °C	136+ 137 (2:1)
TFA	DCM (estab con EtOH)	30 min	t.a.	136+ 137 (1:1)
TFA	DCM (estab con EtOH)	45 min	t.a.	136+ 137 (1:1)
TFA	DCM (estab con EtOH)	3 h	t.a.	136+ 137 (1:1)
TFA	DCM (estab con amileno)	7 h	-10 °C	Mezcla compleja

2.2. Preparación del precursor **136**.

Dado que en las condiciones empleadas no conseguimos llevar a cabo la ciclación, decidimos repetir la ruta sintética realizando por separado los pasos de desprotección del carbamato y el de ciclación, resultando así la siguiente secuencia sintética (esquema 16):

**Esquema 16.**

El carbamato **134** se trató con una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (2:1) durante media hora a temperatura ambiente, obteniéndose el producto de desprotección **138** cuantitativamente, lo que se apreció claramente en ^1H -RMN por la desaparición de los singletes del grupo *tert*-butilo a 1.41 y 1.42 ppm y por la presencia de un singlete ancho a 2.11 ppm para el protón del nitrógeno del anillo pirrolidínico (esquema 17).



Esquema 17.

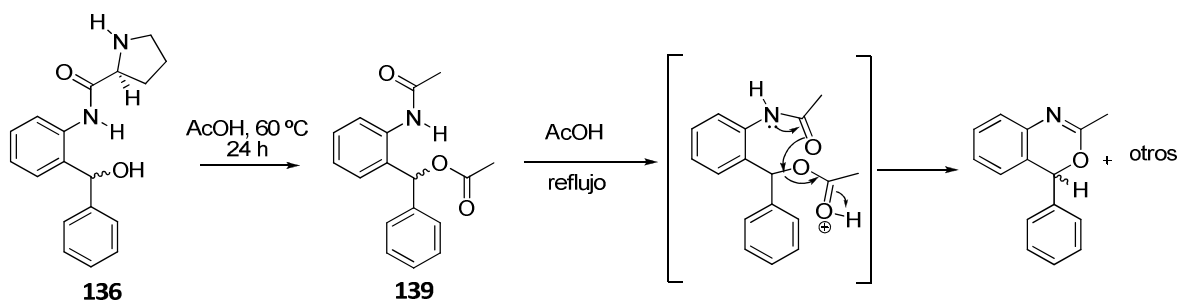
A continuación se llevó a cabo la reducción del grupo carbonilo por tratamiento con NaBH_4 en etanol a temperatura ambiente⁸³ obteniéndose el bencidrol **136** como una mezcla de diastereoisómeros. Su espectro de protón presenta un singlete a 5.90 ppm en ^1H -RMN, para los protones doblemente bencílicos de los dos isómeros, presentes en una proporción aproximada (60:40). Otras señales características que nos confirman la presencia de ambos diastereoisómeros de **136** son los dos singletes anchos a 10.01 y 10.14 ppm, correspondientes a los protones de los grupos amida, y los dos dobletes a 8.04 y 8.08 ppm de uno de los protones aromáticos del sistema.

2.2.1. Ciclación de **136** en condiciones ácidas.

Siguiendo la estrategia sintética previamente aplicada para el derivado de xanteno **116**, lo primero que nos planteamos a la hora de realizar la ciclación, fue el desplazamiento del grupo hidroxilo para formar un carbocatión difenílico que resultara atrapado *in situ* mediante un ataque nucleófilo intramolecular del nitrógeno pirrolidínico.

Para ello, el bencidrol **136**, se disolvió en ácido acético (AcOH) y se dejó agitando a temperatura ambiente. Al cabo de dos días, no se observó ninguna transformación en nuestro sustrato (entrada 1, tabla 4). Por ello, se calentó hasta la temperatura de reflujo del ácido acético, con el fin de favorecer la formación del carbocatión, observándose descomposición de la sustancia inicial, dando lugar a una mezcla compleja (entrada 2, tabla 4).

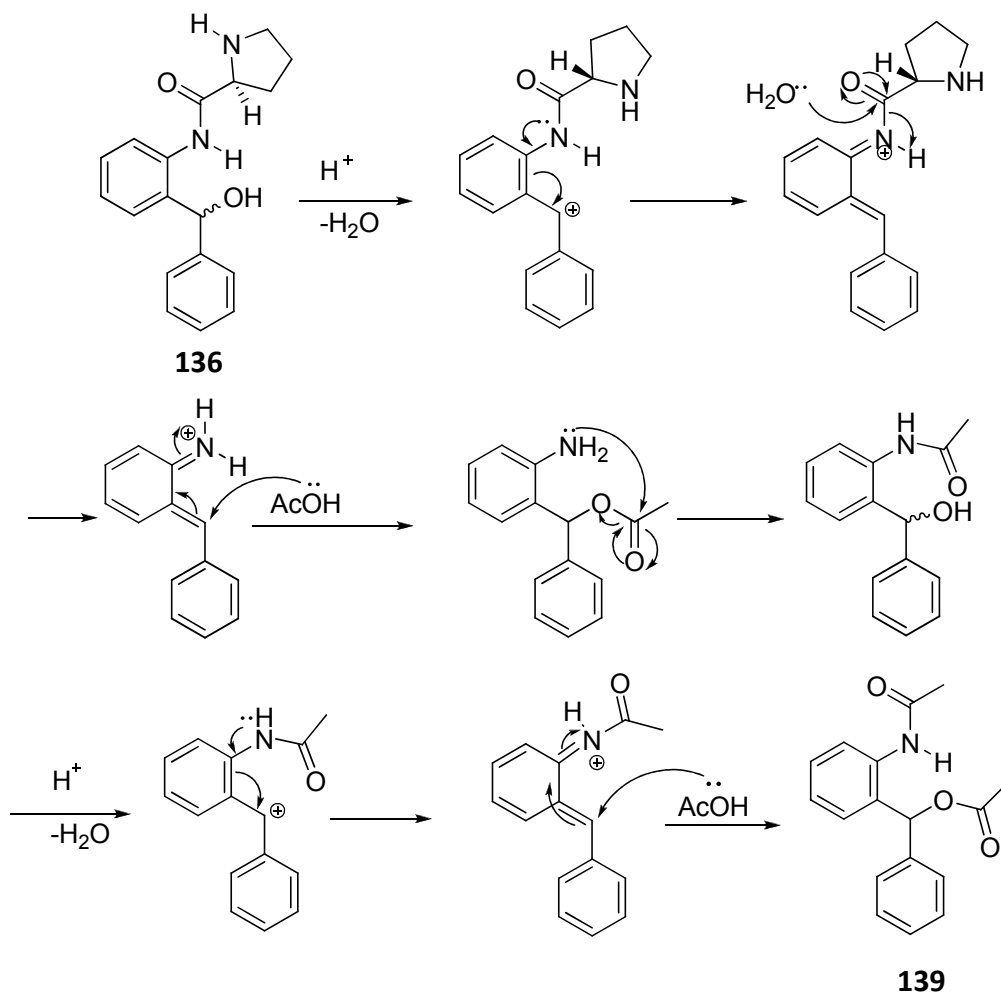
Debido a la descomposición producida en este ensayo, decidimos bajar la temperatura de la reacción hasta 60 °C. Así, después de calentar durante 24 horas separamos el compuesto principal de la mezcla de reacción mediante una cromatografía en columna, empleando como eluyente una mezcla AcOEt/hex (65:35). En el espectro ^1H -RMN observamos la presencia de dos singletes a 2.01 y a 2.02 ppm lo que, junto con los datos de espectrometría de masas ($m/z = 225$), nos llevó a asignarle a este compuesto la estructura **139** resultante de la hidrólisis de la amida, seguida de una *N* y *O*-acetilación del aminoalcohol resultante (esquema 18). Esta observación sugiere que en el caso anterior, esta especie diacetilada siguió evolucionando, dando lugar a una oxacina y otros derivados de nuestro sistema, formando una mezcla compleja (esquema 18).



Esquema 18.

Los resultados obtenidos mediante el calentamiento en AcOH podrían explicarse por una ruptura del enlace de amida favorecida por la formación del catión dibencílico, según se muestra en el esquema 19. El aza-orto-xilileno intermedio formado explicaría la formación del producto diacetilado obtenido **139**. En un proceso como el propuesto, la geometría *Z* de la amida secundaria **136** dificulta el

acercamiento del nitrógeno pirrolidínico al carbocatión para que la ciclación tenga lugar.



Esquema 19.

Con objeto de evitar la hidrólisis observada en los procesos anteriores, realizamos ensayos de ciclación por tratamiento ácido en disolventes orgánicos (tabla 4).

En un primer intento se trató el amidoalcohol **136** con ácido *p*-toluensulfónico, en cantidades catalíticas, en tolueno a temperatura ambiente. En estas condiciones no se observó evolución del sustrato de partida, por lo que se elevó la temperatura a 60 °C, lo que provocó la descomposición de la sustancia de partida. Se repitió la reacción de **136** con el ácido *p*-toluensulfónico en cantidades estequiométricas y se observó de nuevo que a temperatura ambiente la sustancia inicial no experimentaba variación y al

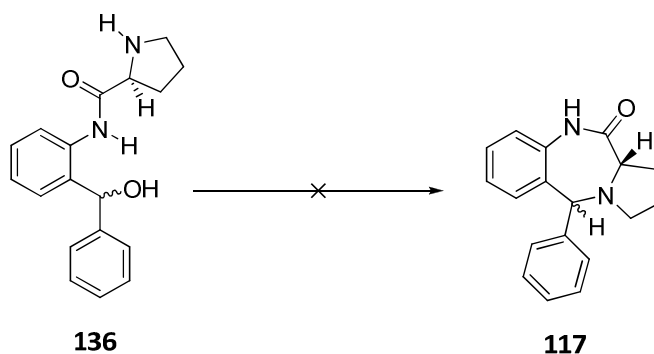
subir la temperatura a 60 °C de nuevo, se producía descomposición (entradas 4-7, tabla 4).

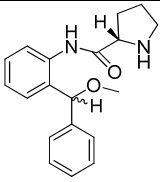
En un ensayo posterior se trató el amidoalcohol **136** con HCl·MeOH a temperatura ambiente durante 24 horas. En esta reacción se produjo la introducción del metanol en la posición dibencílica de la sustancia de partida, dando lugar al metiléter **140** en un 54% de rendimiento (entrada 8, tabla 4).

Para evitar la introducción del nucleófilo externo en nuestro sistema, se llevó a cabo un intento de ciclación de **136** con HCl·Et₂O en diclorometano a temperatura ambiente, en la que se obtuvo una mezcla compleja de difícil identificación (entrada 9, tabla 4).

En un nuevo ensayo, se trató **136** con PPA a 100 °C durante 2.5 horas, en ausencia de disolvente, pero se observó descomposición del sustrato inicial (entrada 10, tabla 4).

Finalmente decidimos realizar diversos ensayos con ácido trifluoroacético en diclorometano (entradas 11-14, tabla 4). De nuevo, la formación del éter **137** mostró la introducción de etanol en la posición dibencílica. Esto nos confirma que se llega a formar el carbocatión y que el impedimento a la ciclación reside en la geometría desfavorable de la amida secundaria que sitúa el nitrógeno pirrolidínico en una disposición muy alejada para el ataque nucleófilo.

Tabla 4: Condiciones de ciclación del amidoalcohol **136**.

Entrada	Condiciones	Disolvente	Tiempo	Temperatura	Resultado
1	AcOH	-	48 h	t.a.	s.p.
2	AcOH	-	2 h	reflujo	Mezcla compleja
3	AcOH	-	24 h	60 °C	139 (cuant.)
4	<i>p</i> TsOH (cat)	tolueno	12 h	t.a.	s.p.
5	<i>p</i> TsOH (cat)	tolueno	24 h	60 °C	Descomposición
6	<i>p</i> TsOH	tolueno	12 h	t.a.	s.p.
7	<i>p</i> TsOH	tolueno	27h	60 °C	Descomposición
8	HCl·MeOH	-	24 h	t.a.	 140 (54%)
9	HCl·Et ₂ O	DCM (estab con amileno)	48 h	t.a.	Mezcla compleja
10	PPA	-	1 h	100 °C	Descomposición
11	TFA	DCM (estab con EtOH)	2 h	-10 °C	s.p. + 137
12	TFA	DCM (estab con EtOH)	3.5 h	-10 °C	s.p. + 137
13	TFA	DCM (estab con EtOH)	30 min	t.a.	s.p. + 137
14	TFA	DCM (estab con EtOH)	24 h	t.a.	Descomposición

A la vista de los resultados, pensamos que la descomposición del sistema puede deberse a la tendencia a la ruptura del enlace C-N del grupo amida en condiciones ácidas por la protonación del hidroxilo y posterior salida de la unidad de prolina por procesos semejantes a los propuestos en el esquema 19.

2.2.2. Ciclación con ácidos de Lewis

A la vista de los anteriores resultados, decidimos probar con otros ácidos de carácter no prótico como son los ácidos de Lewis. Por esto, tratamos en un primer ensayo el amidoalcohol **136** con TiCl_4 en diclorometano a reflujo durante 20 h, observando la descomposición de la sustancia inicial. En un segundo ensayo, tratamos **136** con BF_3OEt_2 en dicloroetano a reflujo durante 7 h y de nuevo observamos que se producía descomposición. Decidimos por tanto, probar otras condiciones de ciclación para nuestro sistema.

2.2.3. Ciclodeshidratación térmica

A la vista de los resultados, la causa a la que atribuimos la poca eficacia de todas las condiciones de ciclación ensayadas, es la geometría Z poco favorable adoptada por la amida secundaria, lo que provoca que el nitrógeno pirrolidínico se encuentre espacialmente alejado del carbocatión dibencílico. Para confirmar este extremo, hicimos una estimación teórica de la conformación de mínima energía de nuestro amidoalcohol **136** y comprobamos que, como planteamos en nuestra hipótesis, la conformación que adopta el sistema sitúa a los centros interaccionantes en una disposición muy alejada, como se muestra en la figura 50.

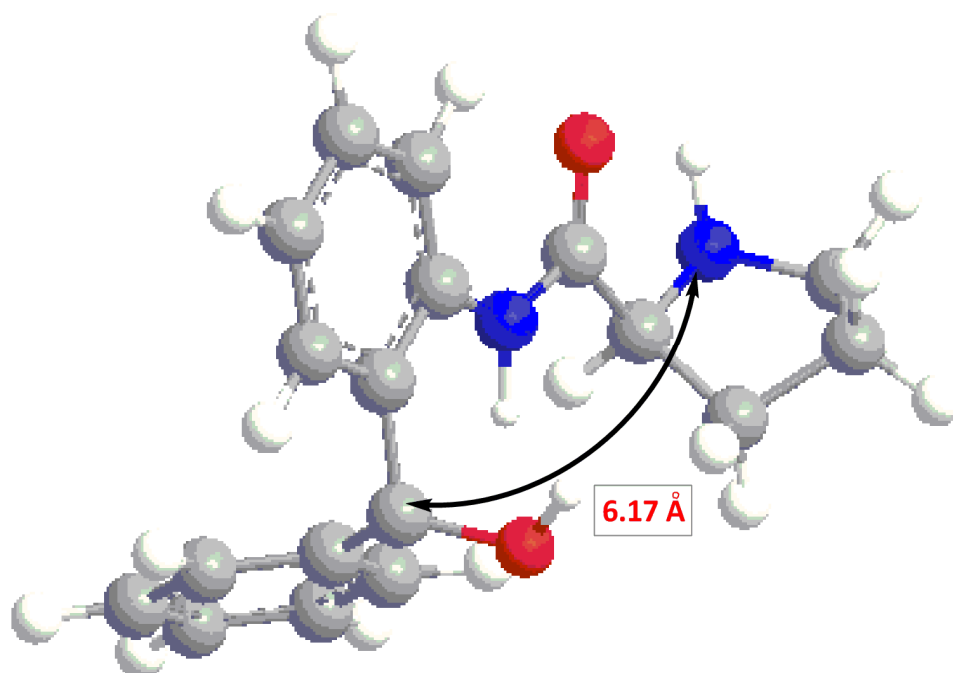
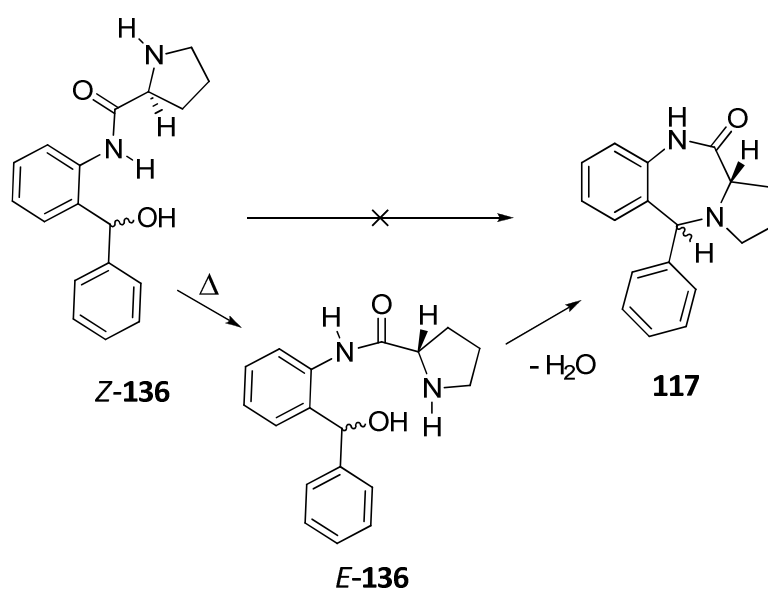


Figura 50. Conformación de mínima energía (MM2) del aminoalcohol **136**.



Esquema 20.

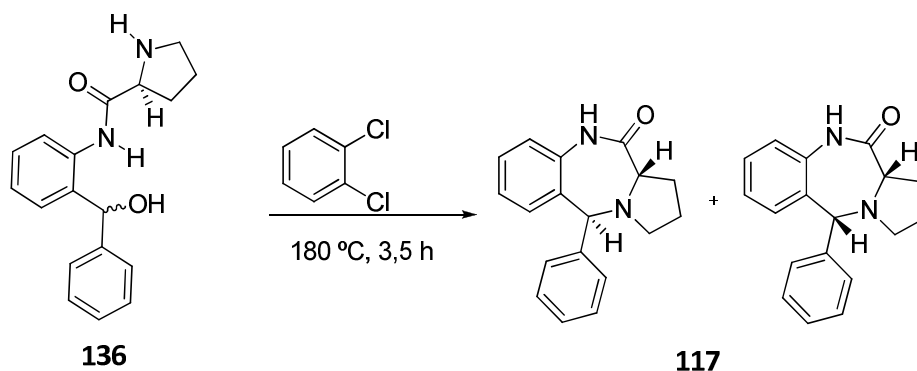
Considerando esto, lo siguiente que nos planteamos fue el proporcionarle a nuestro sistema la energía suficiente, para provocar la presencia de una mayor población de moléculas en la conformación favorable mediante la interconversión de un conformero en otro, y así favorecer el acercamiento del nitrógeno a la posición dibencílica y con ello la ciclación del sistema (esquema 20).

Para esto, se intentó un proceso de ciclodeshidratación térmica en disolventes de alto punto de ebullición que permitiesen el calentamiento a elevadas temperaturas del medio de reacción. Se hicieron diversos ensayos con distintos disolventes con agentes desecantes (entradas 1 y 3, tabla 5) y con un líquido iónico (entrada 4, tabla 5) para favorecer el proceso de deshidratación, pero en todos los casos la sustancia de partida no evolucionó. También se intentó la ciclodeshidratación en condiciones de destilación azeotrópica en tolueno (entrada 2, tabla 5) pero tampoco en este caso evolucionó la reacción. Un nuevo ensayo consistió en el calentamiento del amidoalcohol **136** preabsorbido en sílica (entrada 5, tabla 5) que descompuso a alta temperatura, como se muestra en la tabla 5.

Por último, se ensayó con un disolvente con un punto de ebullición aun mayor que los anteriores como es el diclorobenceno (entrada 6, tabla 5). El calentamiento de una disolución del amidoalcohol **136** a 180 °C en un tubo sellado durante 3.5 horas produjo una mezcla de dos compuestos mayoritarios en una proporción (50:50). Su purificación mediante una filtración en gel de sílice, empleando una mezcla de DCM/MeOH (95:5) como eluyente dio una mezcla ligeramente enriquecida en uno de los diastereoisómeros de **117** (60:40), como un sólido amarillo, en un rendimiento del 86% (esquema 21).

Tabla 5. Condiciones de Ciclodeshidratación térmica de **136**.

Entrada	Condiciones	Disolvente	Tiempo	Temperatura	Resultado
1	Tamices moleculares	Tolueno	24 h	130 °C	s.p.
2	-	Tolueno (-H ₂ O)	24 h	115 °C	s.p.
3	Tamices moleculares	Dioxano	3 h	130 °C	s.p.
4	Bmim (líquido iónico)	-	7 h	125 °C	s.p.
5	SiO ₂	-	5 min	170 °C (estufa)	Descomposición
6	-	DCB	3.5 h	180 °C	117 (60:40, 86%)



Esquema 21.

La obtención de los dos diastereoisómeros del producto de ciclación **117** se puso de manifiesto por la presencia de señales duplicadas en el espectro de ^1H -RMN. En éste, se observan como señales más significativas los singletes a 4.69 y 5.02 ppm correspondientes a los protones doblemente bencílicos, los multipletes a 3.60 y a 3.80 ppm para los protones en α al carbonilo y los singletes anchos a 7.60 y 7.95 ppm del protón del grupo amida, protones que han sufrido un gran desplazamiento a campo alto respecto a sus correspondientes señales en el ^1H -RMN de toda la serie de precursores sintéticos. En el ^{13}C -RMN y dept 135 destaca la presencia de las señales a 171.94 y 174.49 ppm de los carbonilos de ambos isómeros, las señales a 60.84 y 66.57 ppm correspondientes a los carbonos de la posición doblemente bencílica y la señal a 75.57 ppm del carbono situado en la posición en α al carbonilo. En el espectro de masas de ionización química cabe destacar las señales a m/z (%): 279 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100) y 278 (M^+ , 36).

Es importante destacar que esta síntesis se ha llevado a cabo de manera enantioselectiva ya que en todas las etapas de la misma, se ha conservado la integridad estereoquímica del centro aportado por la Boc-L-prolina. Esto se comprobó mediante la inyección de **117** en un cromatógrafo de hplc provisto de una columna con una fase estacionaria quiral. En el cromatograma obtenido pudimos observar los dos picos correspondientes a ambos diastereoisómeros sin observar, en ningún caso, la presencia de los picos de los enantiómeros.

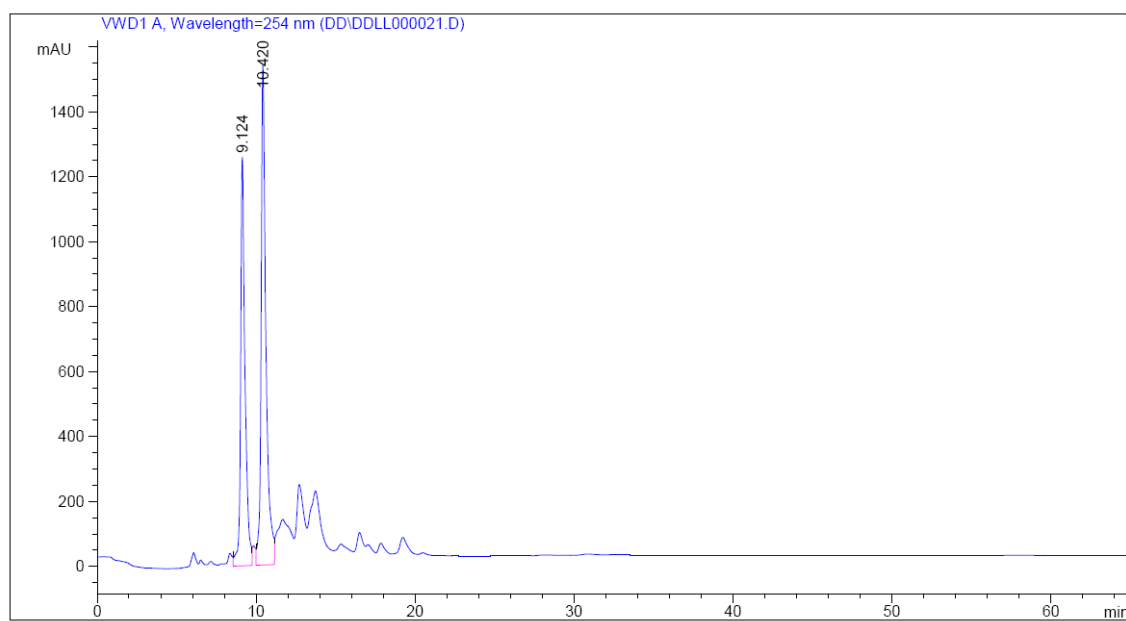


Figura 51. Cromatograma de hplc de **117**.

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

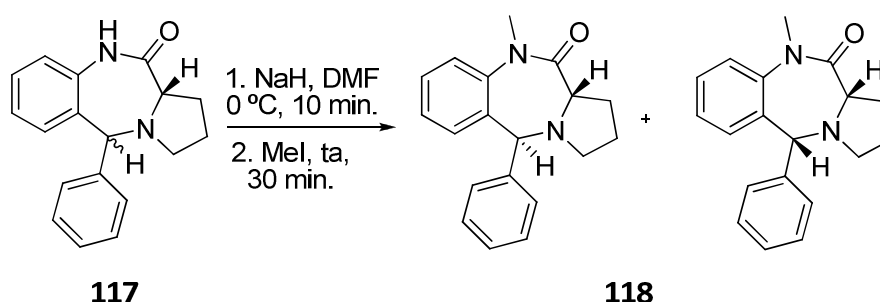
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	9.124	VV	0.2749	2.44691e4	1258.37170	42.9513
2	10.420	VV	0.3003	3.25004e4	1538.91772	57.0487

Se completó de esta manera la síntesis enantioselectiva de la 5-fenilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinona **117**, obtenida de forma no estereoselectiva, mediante un proceso sintético de cuatro etapas a partir de la 2-aminobenzofenona comercial **133** con un rendimiento global del 85%.

3. Síntesis de la metilcarboxamida **118**.

Debido a la dificultad de separación de los dos diastereoisómeros de **117** se decidió derivatizar este compuesto a través del nitrógeno del grupo amida con un doble objetivo: la obtención de un nuevo análogo benzodiazepínico y tratar de favorecer la separación de ambos diastereoisómeros.

La N-metilación se llevó a cabo en las condiciones habituales⁸⁵ tratando la 1,4-benzodiazepinona **117** con NaH en dimetilformamida a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición de yoduro de metilo. Al cabo de 30 min. de agitación a temperatura ambiente se elaboró la reacción y el crudo obtenido, en el que se observó la presencia de dos compuestos mayoritarios en una proporción (60:40), se purificó mediante cromatografía en columna empleando una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (98:2) como eluyente, obteniéndose de nuevo una mezcla de diastereoisómeros no separados del producto metilado **118** en un 63% de rendimiento (esquema 22).



Esquema 22.

En el análisis del ¹H-RMN cabe destacar la presencia de dos singletes a 3.48 y a 2.81 ppm para los dos grupos metilo de los diastereoisómeros *trans* y *cis* respectivamente, y dos singletes a 4.53 y a 5.02 ppm de los dos hidrógenos de las posiciones dibencílicas. En el espectro de masas de impacto electrónico se observa la presencia del ion a m/z = 292 (73%), que corresponde al ión molecular.

⁸⁵ (a) Trapani, G.; Laquintana, V. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 292-305; (b) Angibaud, P.; Bourdrez, X.; Devine, A.; End, D. W.; Freyne, E.; Ligny, Y.; Muller, P.; Mannens, G.; Pilatte, I.; Poncelet, V.; Skrzar, S.; Smets, G.; Van Dun, J.; Van Remoortere, P.; Venete, M.; Wouters, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1543-1547.

Al estudiar la pureza enantiomérica de la 10-metil-5-fenilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinona **118** mediante hplc, pudimos comprobar que se había perdido parcialmente la integridad estereoquímica, ya que en el cromatograma se observan los picos de los dos diastereoisómeros acompañados por los picos de sus respectivos enantiómeros de menor intensidad (relación enantiomérica aproximada de 70:30). Podemos concluir por tanto, que al someter la mezcla diastereoisomérica de **117** a las condiciones fuertemente básicas de la metilación se produce una racemización parcial.

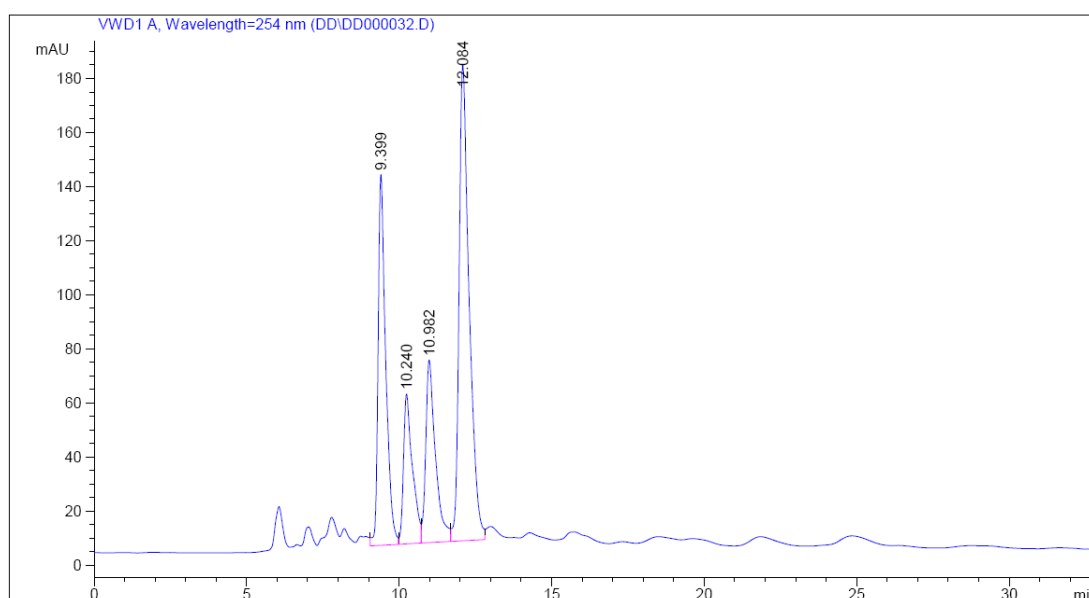


Figura 52. Cromatograma hplc de **118**.

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	9.399	VV	0.2505	2380.76074	137.22072	26.2070
2	10.240	VV	0.2908	1139.11621	55.42117	12.5392
3	10.982	VV	0.3158	1499.65369	67.55662	16.5079
4	12.084	VV	0.3350	4064.91870	175.97453	44.7459

4. Aproximación a la síntesis de derivados sustituidos de **117**.

Una vez sintetizada la benzodiazepinona **117**, nos planteamos comprobar la versatilidad del método preparando nuevos sistemas benzodiazepínicos en los introdujésemos variabilidad en la unidad de arilo mediante su sustitución por sistemas heteroaromáticos (piridina) o por la presencia de sustituyentes, así como el efecto que éstos puedan tener en el proceso de ciclación.

4.1. Sustitución del fenilo en C₅ por un anillo heteroaromático

4.1.1. Aproximación a la síntesis de la (11a*S*)-5-piridin-2-il-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (**121a**).

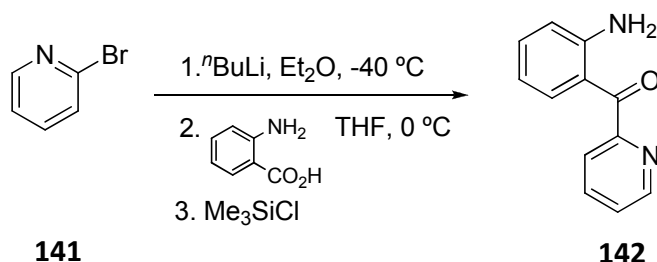
Debido a las interesantes propiedades de los compuestos que presentan piridinas en su estructura y a que son un tipo de benzodiazepinas cuya química está escasamente explorada, hemos sustituido el núcleo de benceno de C₅ presente en **117** por el de piridina.

Así, lo primero que nos propusimos fue la sustitución del anillo de fenilo del C₅ por un núcleo heteroaromático como la 2-piridina, ya que ésta podría inducir variación en la potencial actividad farmacológica de este tipo de compuestos benzodiazepínicos debido a la posibilidad de formación de puentes de hidrógeno, estableciendo así distintos puntos de unión a receptores proteicos, centros activos... Este caso, resulta además interesante desde el punto de vista de la aplicabilidad sintética del proceso de ciclodeshidratación ya que por el carácter electrón-atractor del anillo piridínico se espera que ralentice la reacción de ciclación, por su efecto desestabilizante del catión diarílico intermedio.

Para la síntesis de **121a**, el primer paso fue la preparación de la (2-aminofenil)(piridin-2-il)metanona (**142**) que empleamos como sustancia inicial. Para ello, utilizando un método descrito por Fryer,⁸⁶ a una disolución de 2-bromopiridina (**141**) en éter se le adicionó ⁿBuLi lentamente a baja temperatura (-40 °C). Al cabo de

⁸⁶ Fryer, I. R.; Zhang, P.; Ríos, R. *Synth. Commun.* **1993**, 23 (7), 985-992.

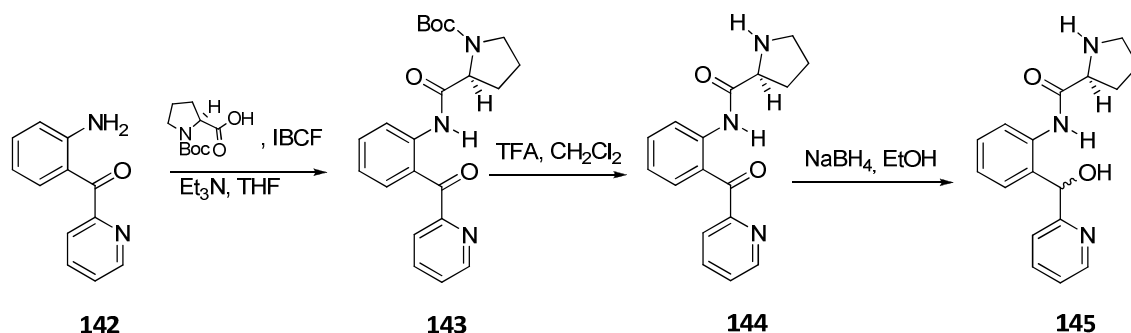
30 min. de agitación se llevó 0 °C, se añadió una disolución del ácido 2-aminobenzoico en THF y se agitó durante 2 h. Tras la adición de Me₃SiCl, se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. y se hidrolizó con una disolución acuosa de HCl (10%). Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, AcOEt/hex 30:70) obteniéndose el compuesto **142** como un sólido amarillo en un 84% de rendimiento (esquema 23).



Esquema 23.

En el espectro de ¹H-RMN cabe destacar la presencia de un singlete ancho a 6.27 ppm para los dos hidrógenos de la amina, así como la presencia de señales para los ocho hidrógenos aromáticos. En el ¹³C-RMN la señal más característica es el pico a 196.01 ppm correspondiente al CO dibencílico. En el espectro de masas de impacto electrónico, aparece un pico a m/z = 198 (3%) correspondiente al ion molecular de **142**.

Una vez preparada la sustancia inicial **142**, la sometimos a las condiciones de condensación descritas anteriormente, obteniéndose la amida **143** en un 85% de rendimiento (esquema 24). En el ¹H-RMN cabe destacar la presencia de dos singletes anchos a 1.41 y 1.48 para los protones del *tert*-butoxicarbonilo indicativos de la presencia de rotámeros en el carbamato en una proporción aproximada de (70:30). Además se observan como señales más características los multipletes comprendidos entre 2.11 y 4.46 ppm para los restantes hidrógenos del anillo pirrolidínico y los singletes anchos a 11.58 y 11.53 ppm para los protones de la amida.

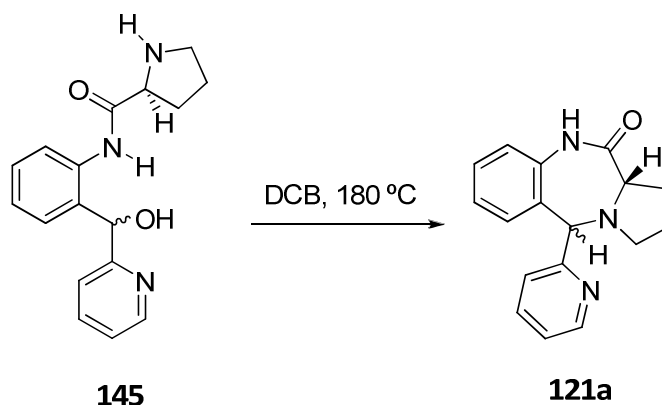


Esquema 24.

Siguiendo con la estrategia sintética ya desarrollada para el caso del fenilo en C₅, los dos siguientes pasos consistieron en la desprotección del nitrógeno pirrolidínico y la posterior reducción del carbonilo dibencílico para la obtención del precursor adecuado para la ciclodeshidratación. Así, el carbamato **143** se trató con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para obtener, de manera cuantitativa, la carboxamida **144**. Lo más destacable en su espectro de ¹H-RMN fue la mejora de la resolución, debido a la desaparición de los rotámeros del carbamato, con las señales características para el NH de la amida a 12.01 ppm y el protón de la prolina a 3.89 (dd, *J* = 9.1 y 5.1 Hz) ppm. Para la reducción, el compuesto **144** se disolvió en EtOH y se trató con borohidruro sódico a temperatura ambiente, obteniéndose el bencidrol **145** en un 74% de rendimiento como una mezcla de diastereoisómeros en una proporción (50:50). La presencia de ambos diastereoisómeros se evidenció por la existencia de sendos singletes a 5.76 y 5.78 ppm en el espectro de ¹H-RMN, correspondientes al protón dibencílico de cada uno de ellos. En el espectro de masas de ionización química se observó un pico a *m/z* = 298 (100%), correspondiente al ion [M + H]⁺.

Finalmente, se abordó la etapa de ciclación. Para ello - teniendo en cuenta los precedentes para el caso de la preparación de **117** - se disolvió el amidoalcohol **145** en diclorobenceno y se agitó a 180 °C durante 3.5 h. Tras la purificación (SiO₂, ⁱPrOH/hex, 20:80) se obtuvo una mezcla de tres compuestos. A raíz del análisis del RMN y espectrometría de masas se apreció la presencia de los dos diastereoisómeros de **121a**, en muy baja proporción, mezclados con un producto mayoritario resultado de la

descomposición de la sustancia de partida. La presencia de los dos isómeros de **121a** se determinó por la observación en el ^1H -RMN de dos singletes a 4.9 y 5.2 ppm, que coincidirían con los desplazamientos esperados para los protones dibencílicos (H_5), lo que se evidenció mediante experimentos de correlación heteronuclear (hmqc y hmbs), ya que dichos hidrógenos estaban directamente enlazados con los carbonos (C_5) a 68.22 y 75.73 ppm del espectro de ^{13}C -RMN. Además, el espectro de ionización química de ambos compuestos presentaba como mayoritario un pico a $m/z = 280$ (100%), coincidente con el ion $[\text{M} + \text{H}]^+$ de los isómeros de **121a**. Con estos datos, podemos concluir que dos de los productos constitutivos de esta mezcla son los dos diastereoisómeros de la benzodiazepina deseada **121a**, aunque obtenidos como trazas.



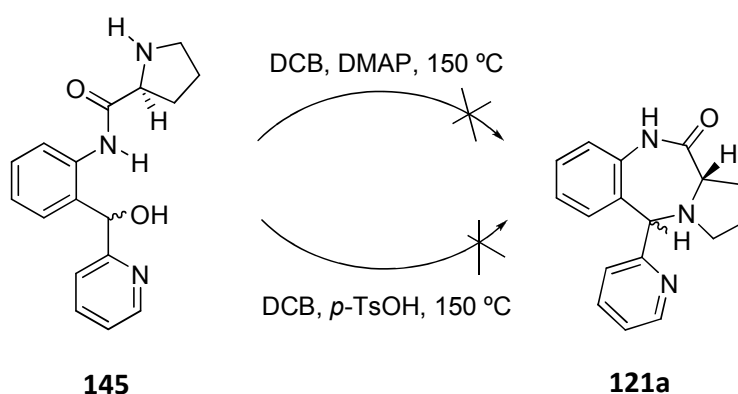
Esquema 25.

Este resultado pensamos que es fruto de la conjunción de dos factores determinantes en esta reacción de ciclodeshidratación: la geometría *Z* desfavorable para la ciclación de la amida secundaria y la desestabilización del carbocatión intermedio. Esta desestabilización se produce debido al carácter atractor- π de la piridina, lo que provoca el desarrollo de reacciones secundarias sobre dicho carbocatión antes que la deseada de ciclación, ya que por la conformación de la amida, el nitrógeno pirrolidínico se encuentra espacialmente alejado. Este obstáculo fue solventado en el caso de **117** mediante el aporte energético al sistema, pero en este caso, la unión de dos factores desfavorecedores de la ciclación, hace que ésta no se lleve a cabo de la forma deseada.

Por tanto, a la vista de estos resultados, decidimos ensayar con catálisis tanto ácida como básica para intentar forzar de esta manera la reacción deseada y poder también disminuir la temperatura de reacción impidiendo así las reacciones secundarias.

En primer lugar, probamos con catálisis básica. Para esto, disolvimos el aminoalcohol **145** en diclorobenceno y le adicionamos una cantidad catalítica (0.1 equiv) de dimetilaminopiridina (DMAP) y lo dejamos agitando a 150 °C. Al cabo de 4.5 h, observamos la formación de una mezcla compleja.

Intentamos por tanto la catálisis ácida, al objeto de favorecer la protonación del hidroxilo y la formación del correspondiente catión. Así, a una disolución de **145** en diclorobenceno le adicionamos una cantidad catalítica (0.1 equiv) de ácido *para*-toluensulfónico y agitamos a 150 °C durante 3.5 h. Una vez transcurrido ese tiempo y habiéndose consumido toda la sustancia de partida, elaboramos la reacción y observamos, de nuevo, la formación de una mezcla compleja (esquema 26).

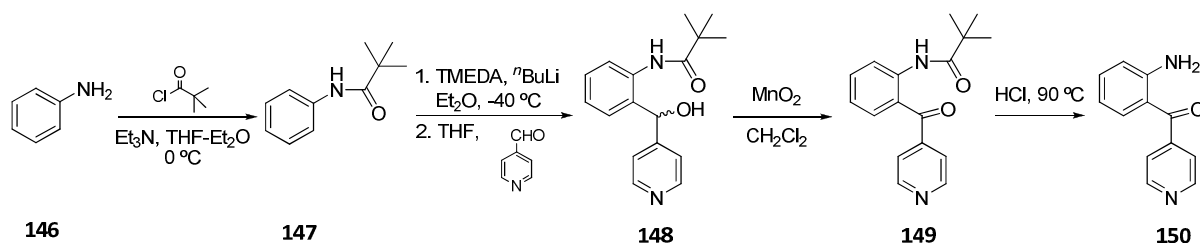


Esquema 26.

4.1.2. Aproximación a la síntesis de la (11aS)-5-piridin-4-il-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (121b).

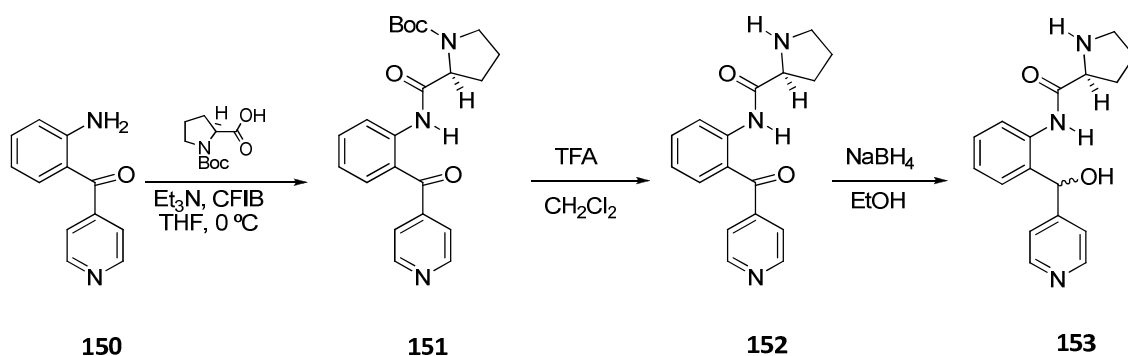
A la vista de los resultados y con el fin de estudiar la influencia que pueda tener la posición del nitrógeno respecto al carbono hidroxilado en el proceso de ciclodeshidratación, decidimos ensayar con el análogo en el que la piridina está unida al centro reactivo por su posición - 4. Para ello, la aminobenzofenona **150** requerida se preparó a partir de anilina en un proceso en cuatro etapas. Esto se llevó a cabo

mediante la transformación de la anilina comercial en la pivaloilamida **147**, que experimentó litiación en *orto* mediante su tratamiento con n BuLi y que fue atrapada con isonicotinaldehído para dar **148**, que fue oxidado con MnO_2 y posteriormente hidrolizado con HCl para obtener **150** con un rendimiento global del 40% (esquema 27).



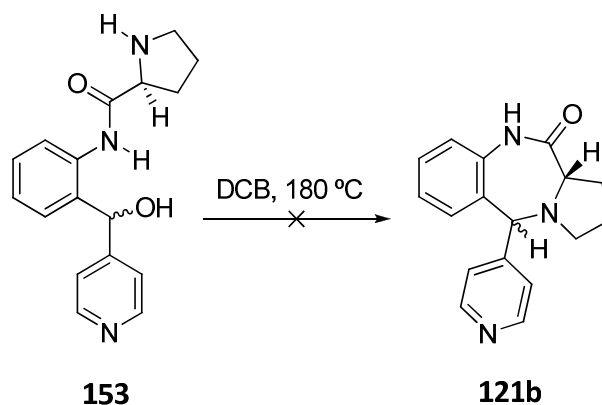
Esquema 27.

Una vez sintetizada la sustancia de partida **150** se procedió de manera análoga a los ejemplos anteriormente descritos. Así, **150** se trató con Boc-L-prolina para dar **151** de forma cuantitativa,⁸² que se desprotegió con TFA en diclorometano, obteniéndose la carboxamida **152** en un 96% de rendimiento, que finalmente se redujo al aminoalcohol **153** en un 35% (esquema 28).



Esquema 28.

Para la ciclación del amidoalcohol **153**, se ensayaron las condiciones de ciclodeshidratación térmicas llevadas a cabo con éxito en el caso de **117**. Cuando una disolución de **153** en diclorobenceno se dejó en agitación a 180 °C durante 3 horas, pudimos apreciar que se había producido la descomposición de la sustancia inicial (esquema 29).



Esquema 29.

La no obtención de las pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-onas deseadas **121a** y **121b** pensamos que puede ser debida a la conjunción de dos factores negativos para este proceso: Por un lado, la larga distancia entre los núcleos reactivos como consecuencia de la geometría *Z* adoptada por la amida secundaria; por otro lado, la presencia de un anillo heteroaromático en C₅ con el nitrógeno en C₂ o C₄, desestabiliza en gran medida el carbocatión intermedio dando lugar a reacciones secundarias de descomposición.

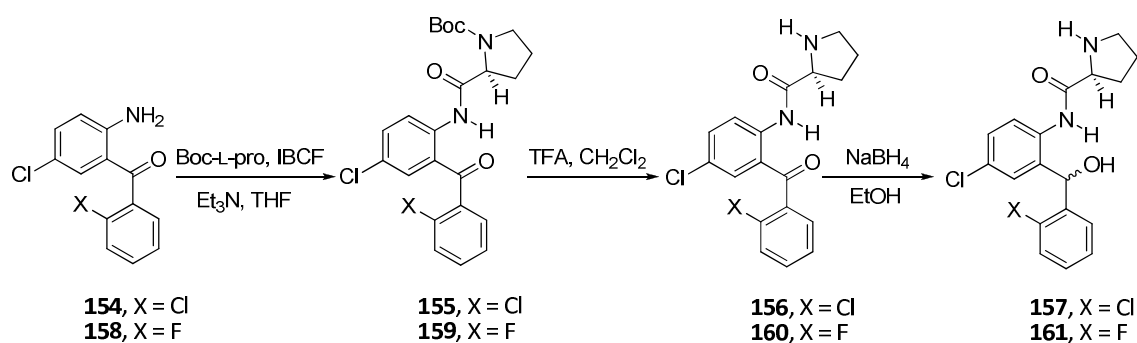
4.2. Introducción de sustituyentes aceptores en el fenilo en C₅.

4.2.1. Aproximación a la síntesis de la (11a*S*)-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (**121c**) y la (11a*S*)-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (**121d**).

Para la síntesis de la nueva fenilpirrolobenzodiazepinona **121c**, se partió de la aminobenzofenona diclorada comercial **154** que se trató con cloroformiato de isobutilo y Boc-L-prolina, siguiendo el procedimiento habitual, obteniéndose el carbamato **155** de manera cuantitativa. En el ¹H-RMN de este compuesto destacan los singletes anchos a 1.46 y 1.36 ppm para los nueve hidrógenos del *Boc* indicativos de la presencia de rotámeros en el carbamato, y el singlete ancho a 11.87 ppm para el hidrógeno de la amida secundaria. Mediante su tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano, se obtuvo el producto de desprotección **156** en excelente

rendimiento, en cuyo espectro de protón destaca la mejora de resolución por la ausencia de rotámeros y, como señales más características, el doble doblete a 3.93 ppm ($J = 9.2$ y 5.0 Hz) para el protón en α al nitrógeno pirrolidínico y la desaparición de los picos a 1.36 y 1.46 ppm de los protones del grupo protector. Por último se llevó a cabo la reducción del carbonilo dibencílico con NaBH_4 en EtOH ,⁸³ obteniéndose la mezcla de los diastereoisómeros del amidoalcohol **157** cuantitativamente. Las señales de RMN que evidenciaron esta reducción fueron los singletes a 6.12 y 6.08 ppm para los protones dibencílicos en α al OH de los dos estereoisómeros (50:50).

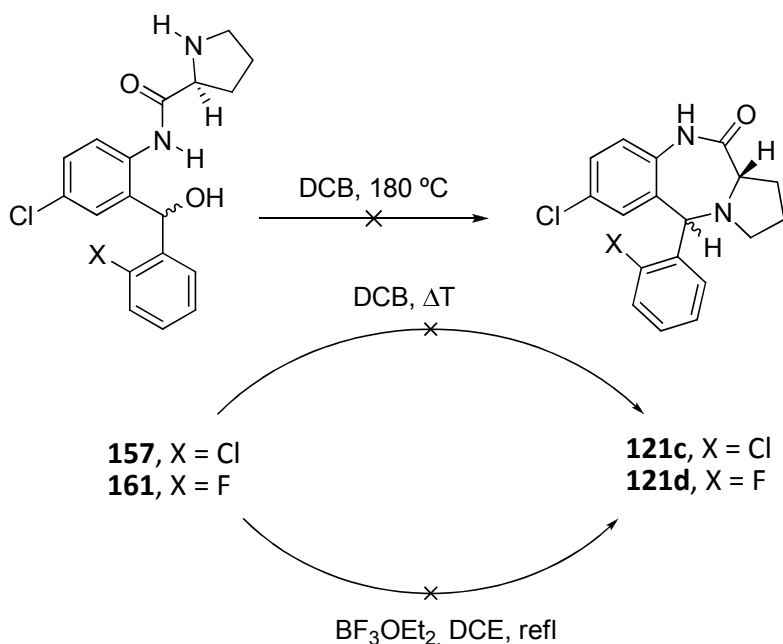
En el caso de la benzodiazepinona **121d** se procedió de manera análoga: tratamiento de la aminobenzofenona comercial **158** con cloroformiato de isobutilo y Boc-L-prolina para obtener **159** en un 84% de rendimiento, con dos singletes anchos a 1.45 y 1.33 ppm para los protones del grupo protector; posterior desprotección del nitrógeno obteniéndose la amida secundaria **160** en un excelente rendimiento del 88% y reducción final mediante tratamiento con NaBH_4 en EtOH ,⁸³ dando lugar al amidoalcohol **161** en un 81% de rendimiento, en cuyo espectro de protón destacan los singletes anchos a 6.03 y 5.98 ppm para los hidrógenos en α al hidroxilo de los dos diastereoisómeros (80:20) (esquema 30).



Esquema 30.

Para la ciclación del sistema probamos las condiciones ya conocidas de ciclodeshidratación, con el afán de que la energía proporcionada al sistema mediante la alta temperatura fuese suficiente para solventar el obstáculo de la baja estabilidad del carbocatión intermedio, debida a la presencia de sustituyentes aceptores débiles

como son los halógenos, y promoviese la necesaria isomerización del rotámero Z de la amida. Por ello, paralelamente, disolvimos los amidoalcoholes **157** y **161** en diclorobenceno y los dejamos agitando a 180 °C durante 3.5 h, observándose en ambos casos la descomposición de los amidoalcoholes de partida (esquema 31).



Esquema 31.

En vista de que estas condiciones no son eficaces en estos casos, decidimos modificar variables en el proceso de ciclación, tales como la introducción de catálisis, variación del disolvente o la temperatura. Así, en primer lugar decidimos emplear las mismas condiciones pero a menor temperatura para ver si existe una temperatura óptima en la que la reacción transcurra de la forma esperada y la sustancia inicial no experimente la descomposición. Para ello, disolvimos el aminoalcohol **157** en diclorobenceno y lo pusimos en agitación a 90 °C. Al cabo de 5 h no se observó variación en la sustancia de partida, por lo que se elevó la temperatura a 110 °C, momento en que comenzamos a observar la aparición de productos de descomposición (esquema 31).

En vista de que el factor temperatura no producía una mejora en el desarrollo de la reacción, decidimos probar con la introducción de un ácido de Lewis. Así, disolvimos el amidoalcohol **161** en dicloroetano y a 0 °C adicionamos un equivalente de BF₃OEt₂, dejándolo agitar a temperatura ambiente. A esta temperatura no se observó evolución, por lo que se elevó hasta la temperatura de reflujo del disolvente. En el espectro de protón del crudo de reacción, se observó de nuevo, la presencia de multitud de señales indicativas de la descomposición de la sustancia inicial (esquema 31).

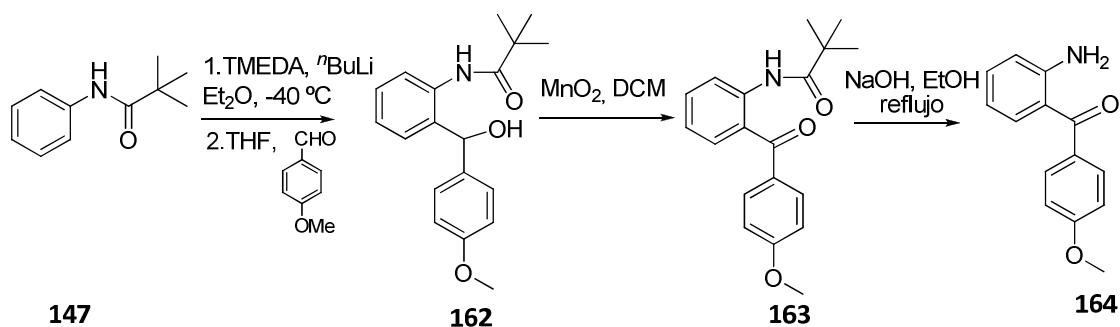
4.3. Introducción de sustituyentes dadores en el arilo de C₅.

Teniendo en cuenta que los casos descritos - en los que el sistema presenta sustituyentes atractores de carga que desestabilizan el carbocatión intermedio en el proceso de ciclación - no han sido llevados a cabo con éxito, decidimos probar con un sistema que estuviese sustituido por un grupo dador de carga, con capacidad estabilizante del hipotético carbocatión en el proceso de ciclodeshidratación. Con este fin, seleccionamos como ejemplo representativo la benzodiazepinona con un sustituyente *p*-metoxifenilo en C₅.

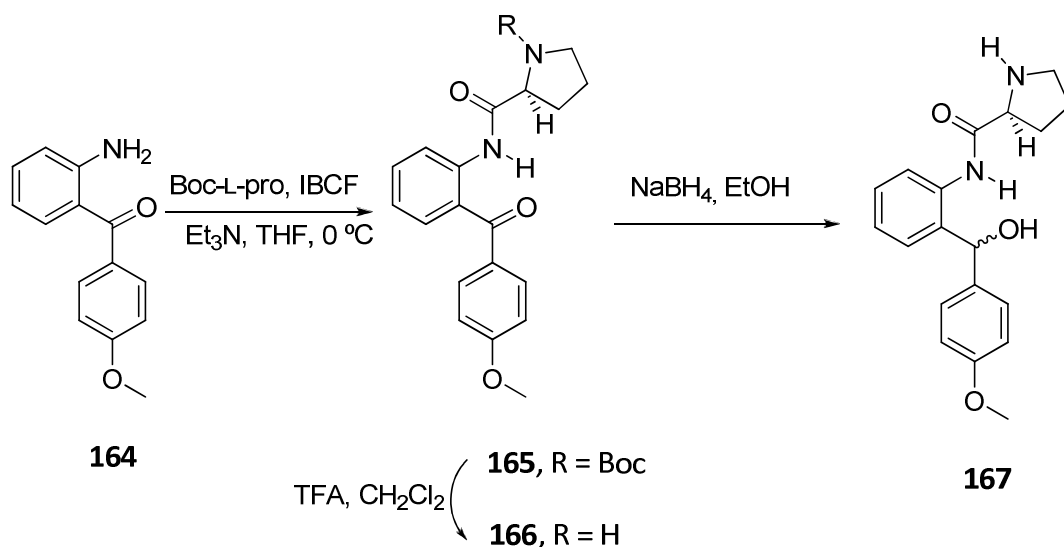
4.3.1. Aproximación a la síntesis de la (11aS)-5-(4-metoxifenil)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (121e).

La estrategia sintética empleada sería la misma que la descrita para los casos anteriores. Por ello, en primer lugar sintetizamos la aminobenzofenona inicial **164** a partir de anilina mediante la conversión de ésta en su pivaloilamida **147**, *orto*-litiación y atrapado con *p*-metoxibenzaldehído, oxidación con MnO₂ e hidrólisis con NaOH en EtOH a reflujo, en un rendimiento global del 33% para los 4 pasos⁸⁷ (esquema 32).

⁸⁷ Otra aproximación para la obtención de la *p*-OMe aminobenzofenona **164**: Adger, B. M.; Rees, C. W.; Storr, R. C. *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1* **1975**, 1, 45.

**Esquema 32.**

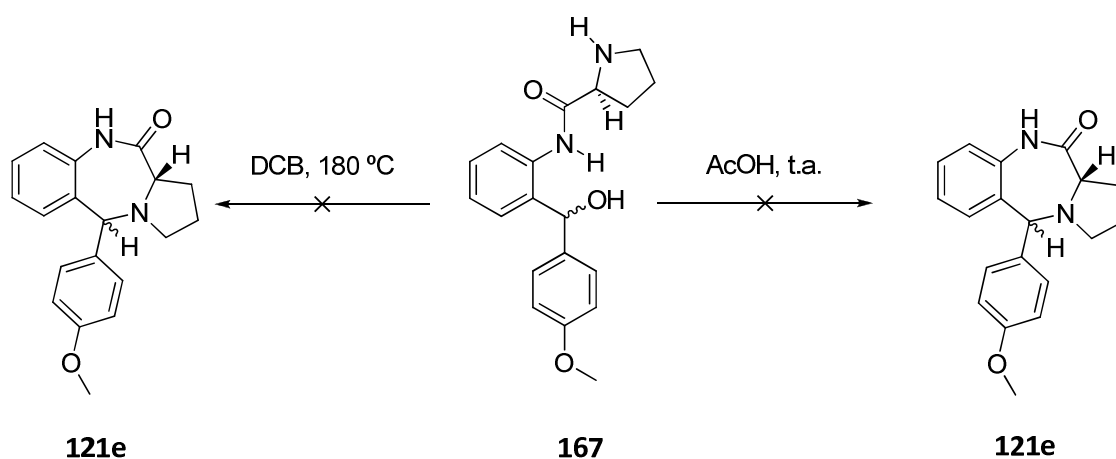
La aminobenzofenona **164** se sometió a las condiciones de reacción descritas para la condensación con la Boc-L-prolina obteniéndose la amida **165** en un 88% de rendimiento, que se trató con ácido trifluoroacético para la desprotección del nitrógeno de la L-prolina, obteniéndose la carboxamida **166** en un 90% (esquema 33). Esta carboxamida **166** se redujo con NaBH_4 en etanol a temperatura ambiente,⁸³ obteniéndose de esta manera una mezcla no separada de ambos diastereoisómeros de **167**, precursor necesario para la ciclación (esquema 33).

**Esquema 33.**

En el espectro de ^1H -RMN del amidoalcohol **167**, cabe destacar la presencia de dos singletes a 5.83 y 5.82 ppm correspondientes a los hidrógenos en α al OH para cada uno de los diastereoisómeros obtenidos (proporción 70:30), así como las señales a

73.98 y 73.51 ppm para los carbonos hidroxílicos de cada uno de los diastereoisómeros de **167**.

Teniendo en cuenta la similitud electrónica de este compuesto con la xantenodiazepinona **116** descrita anteriormente, se pensó en llevar a cabo la construcción del anillo diazepínico en las mismas condiciones ácidas de ciclodeshidratación empleadas en aquel caso. Por ello, se disolvió el amidoalcohol **167** en ácido acético y se dejó agitando durante 3 días a temperatura ambiente, recuperándose al cabo de ese tiempo la mayor parte de la sustancia inicial (esquema 34).



Esquema 34.

En vista de los resultados, pensamos que la estabilización suministrada por el grupo metoxi al carbocation, no es suficiente para que la ciclación se lleve a cabo en condiciones suaves, por lo que pensamos llevar a cabo la reacción de ciclodeshidratación en las condiciones acostumbradas de alta temperatura, para así suministrar al sistema la energía necesaria para superar la barrera energética provocada por la conformación no favorable del enlace de la amida secundaria presente en el amidoalcohol **167**. De esta manera, disolvimos el amidoalcohol **167** en diclorobenceno y lo sometimos a agitación a 180 °C, observando la descomposición de la sustancia inicial (esquema 34).

En este primer bloque, mediante una comparativa entre las síntesis de los compuestos **116** y **117** podríamos establecer una serie de conclusiones:

- Se ha llevado a cabo con éxito la preparación de la (+)-(14a*R*, 10a*S*)-6-metoxi-9,10a,11,12,13,14a-hexahidro-10*H*-pirrolo[1,2-*a*]xanten[1,9-*ef*][1,4]diazepin-10-ona (**116**) mediante un proceso estereoselectivo de ciclodeshidratación que ocurre en condiciones suaves de catálisis ácida y con un rendimiento global del 38%, aunque con un porcentaje de racemización del 36%.
- Siguiendo una estrategia sintética análoga se ha preparado la 5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona **117** en un rendimiento global del 85%, si bien en este caso solamente se produce en condiciones de alta temperatura y de manera no estereoselectiva, que conduce a los dos esteroisómeros *cis* y *trans* en forma enantioméricamente pura.
- En la síntesis de la (+)-(14a*R*, 10a*S*)-6-metoxi-9,10a,11,12,13,14a-hexahidro-10*H*-pirrolo[1,2-*a*]xanten[1,9-*ef*][1,4]diazepin-10-ona (**116**) el que la ciclodeshidratación se lleve a cabo en condiciones ácidas sugiere la posibilidad de que la reacción transcurra mediante un mecanismo de tipo S_N1, con la pérdida de agua en el C₅ y la formación de un carbocation xantilio intermedio estable. Aun a pesar de la conformación *Z* desfavorable de la amida, la estabilización extra del carbocatión xantilio y su largo tiempo de vida media permite que el proceso de ciclodeshidratación se lleve a cabo. Por otra parte, en este caso adquiere especial relevancia la restricción espacial que supone la rigidez del xanteno para la estereoselectividad del proceso.
- Sin embargo, en el caso de la aproximación a la síntesis del compuesto **121e**, la presencia de un único sustituyente estabilizante de dicho carbocatión, no parece proporcionar la estabilidad necesaria para permitir la ciclación.
- Podríamos afirmar por tanto, que en este proceso de ciclodeshidratación intervienen principalmente dos factores: la geometría del enlace amida y la electrónica del carbocatión. A la vista de los resultados podemos concluir que el factor que parece tener mayor importancia en este proceso es el de la geometría del enlace amida, ya que a pesar de haber realizado modificaciones en la electrónica para favorecer el proceso, sólo en el caso del xanteno

derivado hemos obtenido el producto deseado. Por otro lado, el éxito de la ciclación conducente al 5-fenil derivado **117**, de electrónica “neutra”, se atribuye a una mayor población del conformero *E* de la amida, con la geometría adecuada para ciclar, a la alta temperatura a la que se lleva a cabo el proceso.

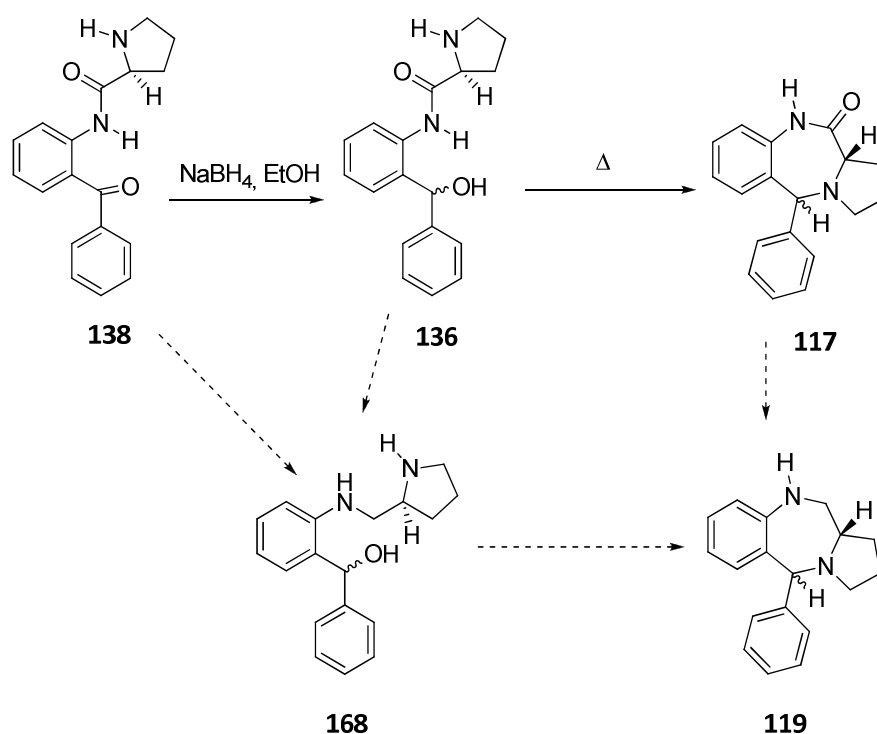
5. Síntesis de 5-fenilpirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepinas

5.1. Síntesis de la 5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepina (119**).**

Son ampliamente conocidos los antibióticos naturales antitumorales producidos por la familia *Streptomyces*, cuya eficacia reside en su capacidad de enlazarse selectivamente a una unidad de guanina del ADN, mediante un enlace covalente entre el C₁₁ de dicho antibiótico y el nitrógeno de la base (esquema 24, pag. 27).⁸⁸ Teniendo esto en cuenta, nos planteamos la obtención de la benzodiazepina **119** como un posible precursor para un compuesto de este tipo que, por su capacidad alquilante de la posición C-N, pudiese desarrollar propiedades antitumorales interesantes. También, teniendo en cuenta la amplia y diversa actividad biológica de las benzodiazepinas, nos planteamos la preparación de este nuevo compuesto a fin de evaluar su posible actividad farmacológica.

Para la síntesis de este compuesto **119**, nos planteamos dos posibles alternativas. La primera de ellas consiste en la reducción de los dos grupos carbonilo de la carboxamida **138** en un paso previo a la ciclación del sistema, lo que acortaría en un paso la obtención de este compuesto **119** respecto a la alternativa consistente en la reducción de la pirrolo[2,1-*c*]-5-aryl[1,4]benzodiazepin-11-ona **117** (esquema 35).

⁸⁸ Rahman, K. M.; Thompson, A. S.; James, C. H.; Narayanaswamy, M.; Thurston, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13756-13766.



Esquema 35.

5.1.1. Síntesis de **119** a través del aminoalcohol **168**.

En esta primera aproximación sintética para la obtención de la benzodiazepina **119** se partió del amidoalcohol **136** - obtenido a partir de **138** - que se trató en diversas condiciones de reducción para la obtención del aminoalcohol **168**.

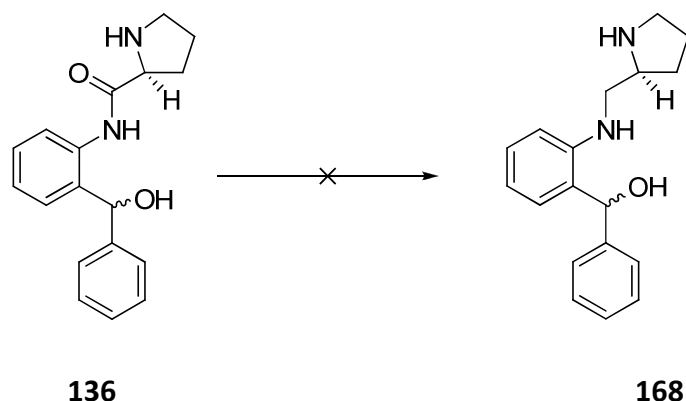
En un primer ensayo, se trató la mezcla de isómeros de **136** con borano en THF a reflujo pero se produjo la descomposición del amidoalcohol inicial (entrada 1, tabla 6). Otro intento de reducción consistió en el tratamiento del amidoalcohol **136** con POCl_3 a reflujo con posterior adición de NaBH_4 en metanol⁸⁹ (entrada 2, tabla 6), lo que provocó la descomposición de nuestro sustrato de partida. En un tercer ensayo, se buscó la reducción de la amida mediante el tratamiento de **136** con HCl y Zn metálico⁹⁰ (entrada 3, tabla 6), lo que dio lugar, de nuevo, a la descomposición de la sustancia inicial. Por último, se hizo reaccionar el amidoalcohol con borohidruro sódico y ácido

⁸⁹ Kuehne, M.; Shannon, P. J. *Org. Chem.* **1977**, 42 (12), 2082-2087.

⁹⁰ Babawy, D. S. *Indian J. Chem. Sect. B.* **1991**, 30B (9), 839-842.

trifluoroacético en dioxano⁹¹ durante 24 horas (entrada 4, tabla 6), observándose de nuevo la formación de una mezcla compleja de productos de reacción.

Tabla 6: Intentos de reducción del amidoalcohol **136**.



Entrada	Condiciones (equiv)	Disolvente/T ^a	Tiempo/h	Resultado
1	1. BH ₃ SMe ₂ (5) 2. TMEDA (12)	1. THF/ reflujo 2. DCM-Et ₂ O/t.a.	1. 9 2. 24	Descomposición
2	1. POCl ₃ (55) 2. NaBH ₄ (3)	1. reflujo 2. MeOH/t.a.	1. 2 2. 3	Descomposición
3	Zn (4.5)	HCl	7	Descomposición
4	NaBH ₄ (15), TFA (15)	Dioxano/ reflujo	24	Descomposición

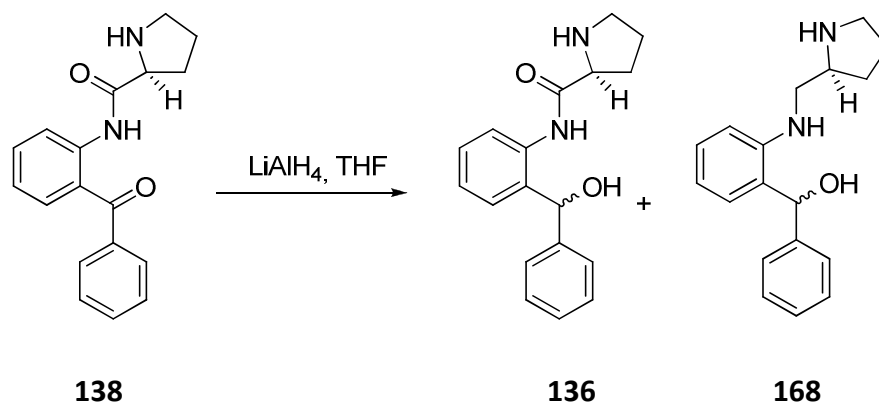
Dado que en ninguno de los casos anteriores se consiguió el producto de reducción deseado **168**, se probó la reducción de los dos grupos carbonilos de la carboxamida **138** empleando LiAlH₄ en distintas condiciones. Para esto, se varió la cantidad de LiAlH₄, la temperatura y el tiempo de reacción en los distintos ensayos.⁹² Así, se comprobó que el tratamiento de la carboxamida inicial **138** con 150 mol% del hidruro a temperatura ambiente durante 4.5 días conduce al amidoalcohol **136**, sin conseguir reducir el carbonilo de la amida (entrada 1, tabla 7). Se repitió la reacción elevando la temperatura a 60 °C, pero de nuevo se obtuvo únicamente el amidoalcohol **136** (entrada 2, tabla 7). Posteriormente se aumentó la cantidad de hidruro empleado a 200 mol% y se dejó reaccionar durante 40 h a 60 °C, obteniendo de nuevo el bencidrol **136** (entrada 3, tabla 7). Por último se elevó la temperatura de reacción hasta el reflujo de THF y se aumentó la cantidad de LiAlH₄ hasta 1030 mol%,

⁹¹ Ohtake, Y.; Naito, A. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1247-1254.

⁹² Iglesias, M.; Sánchez, F.; Alcón, M.; Viari, F. J. *Organometallic Chemistry* **2001**, 634, 25-33.

obteniéndose al cabo de 8 horas la mezcla de diastereoisómeros de **168** de manera cuantitativa (entrada 4, tabla 7).

Tabla 7: Reducción con LiAlH_4 de la cetoamida **138**.

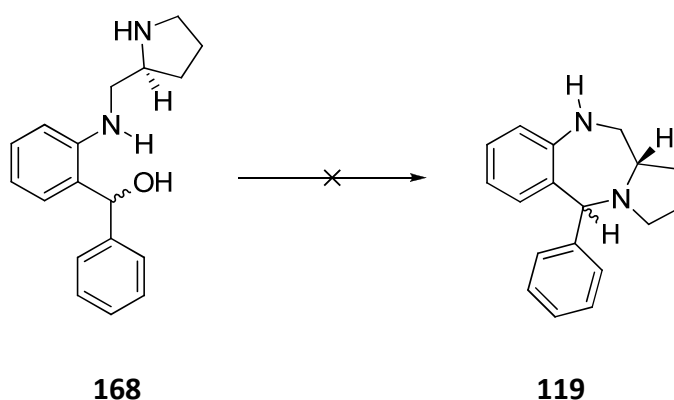


Entrada	Cantidad hidruro /mol%	Temperatura/°C	Tiempo	Resultado
1	150	t.a.	4.5 días	136 (84%)
2	150	60	18 h	136 (94%)
3	200	60	40 h	136 (40%)
4	1030	82	8 h	168 (100%)

Una vez obtenido el aminoalcohol **168** se sometió a distintas condiciones de ciclación para obtener el compuesto objetivo **119**. Lo primero que se probó fue el tratamiento ácido, para favorecer la formación del carbocatión secundario con la eliminación de H_2O y posterior ataque nucleofílico intramolecular por parte del nitrógeno pirrolidínico. Por ello, en un primer ensayo se trató **168** con ácido acético a 60 °C, lo que produjo su descomposición (entrada 1, tabla 8). A raíz del resultado anterior decidimos disminuir la temperatura y la cantidad de AcOH , para lo que se disolvió **168** en tolueno, se le adicionó una cantidad equimolar de ácido acético y se agitó a temperatura ambiente, pero al cabo de 36 horas se observó, de nuevo, la descomposición del producto de partida (entrada 2, tabla 8). Posteriormente, viendo que las condiciones ácidas no eran efectivas, se decidió ensayar la activación del hidroxilo dibencílico mediante el tratamiento con cloruro de tionilo (Cl_2SO) y una

base⁹³ (piridina, Et₃N) en diclorometano a temperatura ambiente, produciéndose la descomposición del sustrato inicial en ambos casos (entradas 3 y 4, tabla 8). Se ensayó también una activación del hidroxilo mediante una reacción de Mitsunobu,⁹⁴ en la que se recuperó producto de partida y productos secundarios de la reacción (entrada 5, tabla 8). Por último se trató el aminoalcohol **168** con diclorobenceno a distintas temperaturas buscando una ciclodeshidratación térmica, pero se observó la descomposición de producto de partida en los distintos ensayos (entradas 6 y 7, tabla 8).

Tabla 8: Condiciones de ciclación del aminoalcohol **168**.



Entrada	Condiciones (equiv)	Disolvente	Tiempo/h	Temperatura/°C	Resultado
1	-	AcOH	1	60	Descomposición
2	-	AcOH/tol	36	t.a.	Descomposición
3	Cl ₂ SO (1), py (1)	DCM	5	t.a.	Descomposición
4	Cl ₂ SO (1), Et ₃ N (2)	DCM	22	t.a.	Descomposición
5	PPh ₃ (1.5), DEAD (1.5)	THF	2	t.a.	Descomposición
6	-	DCB	1	150	Descomposición
7	-	DCB	12	90	Descomposición

Pensamos que una explicación de la no ciclación del aminoalcohol **168**, a pesar de que en principio parezca favorable por no existir el factor geométrico limitante de

⁹³ Barnett, C.; Huff, B.; Kobierski, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7653-7660.

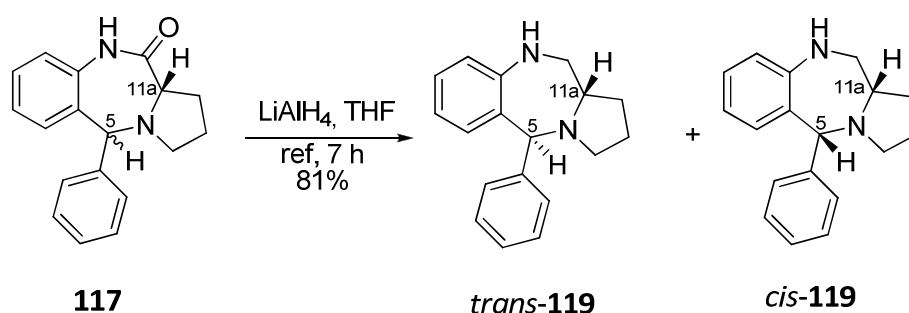
⁹⁴ (a) Nikam, S.; Kornberg, B.; Rafferty, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3754-3757; (b) Shipps, G. W.; Deng, Y.; Wang, T.; Popovici-Muller, J.; Curran, P. J.; Rosner, K. E.; Cooper, A. B.; Girijavallabhan, V.; Butkiewicz, N.; Cable, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 115-119.

los casos anteriores, pueda ser la alta reactividad de dicho sustrato que experimenta reacciones secundarias, probablemente mediatizadas por un aza-*o*-xilileno intermedio generado por una deshidratación 1,4.⁹⁵

Como en ninguna de las condiciones probadas se consiguió la benzodiazepina **119** decidimos optar por la ruta sintética alternativa a ésta, en la que se obtendría el compuesto **119** mediante la reducción de la benzodiazepinona **117**.

5.1.2. Síntesis de **119** a través de la benzodiazepinona **117**

Para la reducción de la amida se trató la mezcla (60:40) de benzodiazepinonas **117** con LiAlH₄ en THF seco a reflujo durante 7 horas,⁹⁶ lo que condujo a la correspondiente mezcla de benzodiazepinas **119**. Para su separación fueron necesarias dos cromatografías en columna, empleando como eluyentes las mezclas DCM/MeOH (95:5) y AcOEt/hex (80:20), que proporcionaron los dos diastereoisómeros de la benzodiazepina **119** en un 45% (menos polar) y un 36% (más polar) (esquema 36).

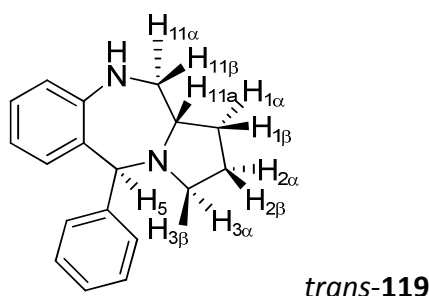


Esquema 36.

La asignación de la configuración relativa de los hidrógenos de las posiciones 5 y 11a se realizó mediante experimentos nOe, a partir de la asignación de las señales diagnóstico de los dos isómeros de **119** utilizando experimentos de ¹H-RMN, ¹³C-RMN y dept 135, así como experimentos bidimensionales de correlación homonuclear (COSY) y heteronuclear directa (HMQC) y a larga distancia (HMBC) (Tabla 9).

⁹⁵ Wojciechowski, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3587-3605.

⁹⁶ (a) Koch, S.; Thoresen, L.; Tikhe, J. J. *Med. Chem.* **2002**, 45, 4961-4974; (b) Wang, Q. M.; Sun, H. K.; Huang, R. Q. *Heteroat. Chem.* **2004**, 15, 67-70.

Tabla 9. Datos espectroscópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del isómero menos polar de **119**.

Posición	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
<i>11</i>	51.93	α : 3.0-2.92 (m) β : 3.0-2.92 (m)
<i>11a</i>	57.01	3.25-3.19 (m)
<i>1</i>	29.04	α : 1.98-1.90 (m) β : 1.57-1.49 (m)
<i>2</i>	22.52	α : 1.87-1.70 (m) β : 1.87-1.70 (m)
<i>3</i>	51.40	α : 2.87-2.82 (m) β : 3.17 (dd, $J = 12.9$ y 2.7 Hz)
<i>5</i>	69.18	5.19 (s)

Una vez asignadas las señales diagnóstico del espectro de protón del isómero menos polar de **119** (tabla 9), la determinación de la estereoquímica relativa de los hidrógenos en posiciones *5* y *11a* se basó en una serie de experimentos nOe en un espectrómetro de 500 MHz. Como se muestra en la figura 53, la irradiación de la señal a 5.19 ppm (H_5) no produjo incremento en el multiplete correspondiente a 3.25-3.19 ppm (H_{11a}), lo que es compatible con una distribución espacial relativa *trans* de estos hidrógenos, según puede verse en la conformación de mínima energía (MM2) del derivado *trans*-**119** (figura 53).

Por otra parte, la irradiación del multiplete a 3.25-3.19 ppm (H_{11a}) produjo un incremento del 6.6% en el multiplete a 3.0-2.92 ppm (H_{11}). Además la irradiación del multiplete a 1.57-1.49 ppm ($H_{1\beta}$) produjo incrementos del 20% en su protón geminal a 1.98-1.90 ppm ($H_{1\alpha}$), del 2.9% en la señal a 3.25-3.19 ppm (H_{11a}) y del 3.2% en el multiplete correspondiente a 3.0-2.92 ppm (H_{11}).

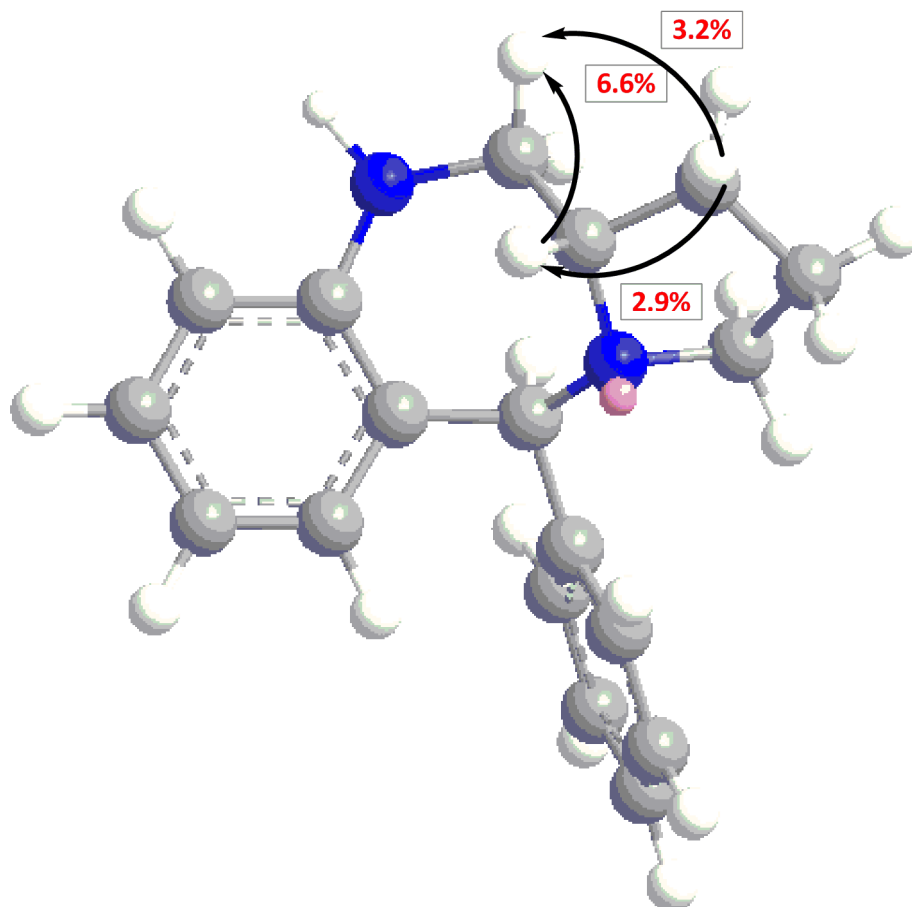
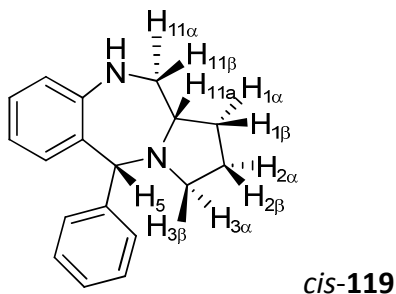


Figura 53. Conformación de mínima energía (MM2) con los datos de 1D-nOe del isómero *trans*-**119**.

Se procedió de igual modo para la asignación de los protones en el caso del isómero más polar de **119**. También en este caso, y para corroborar la configuración relativa de los hidrógenos de las posiciones 5 y 11a, se hizo una asignación previa de las señales diagnóstico a partir de los datos de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y dept 135, así como

experimentos bidimensionales de correlación homonuclear (COSY) y heteronuclear directa (HMQC) y a larga distancia (HMBC) (tabla 10).

Tabla 10. Datos espectroscópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del isómero más polar de **119**.



Posición	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
11	52.33	α : 2.95-2.90 (m) β : 3.32 (dd, $J = 11.9$ y 2.9 Hz)
11a	65.33	3.06-2.98 (m)
1	28.77	α : 1.54-1.46 (m) β : 2.10-1.93 (m)
2	21.99	α : 1.78-1.67 (m) β : 1.78-1.67 (m)
3	53.23	α : 2.81-2.77 (m) β : 2.34 (c, $J = 8.4$ Hz)
5	70.62	4.86 (s)

También para este diastereoisómero la determinación de la estereoquímica relativa de los hidrógenos en posiciones 5 y 11a se basó en una serie de experimentos nOe en un espectrómetro de 500 MHz. Como se muestra en la figura 54, la irradiación de la señal 4.86 ppm (H_5) produjo un incremento del 5.0% en el multiplete de 3.06-2.99 ppm (H_{11a}) lo que es compatible con la distribución espacial relativa *cis* de los hidrógenos H_5 y H_{11a} , según puede verse en el modelo, correspondiente a la conformación de mínima energía (MM2) del compuesto *cis*-**119** (más polar) (Figura 54).

Esta asignación se confirmó con los datos obtenidos de la irradiación del resto de protones significativos. La irradiación de la señal a 4.86 ppm (H_5) además de incrementar la señal correspondiente al protón H_{11a} , produjo también un incremento del 2.9% en el cuadruplete a 2.34 ppm ($H_{3\beta}$). La irradiación del protón a 2.34 ppm ($H_{3\beta}$) produjo un incremento del 2.5% en el multiplete a 1.78-1.67 ppm ($H_{2\beta}$) y un incremento del 20.7% en su protón geminal ($H_{3\alpha}$) a 2.82-2.77 ppm. Además la irradiación del protón a 1.54-1.46 ppm ($H_{1\alpha}$) produjo un incremento del 4.1% en el multiplete a 2.95-2.90 ppm ($H_{11\alpha}$) y un incremento del 3.1% en el multiplete a 1.79-1.67 ppm ($H_{2\alpha}$).

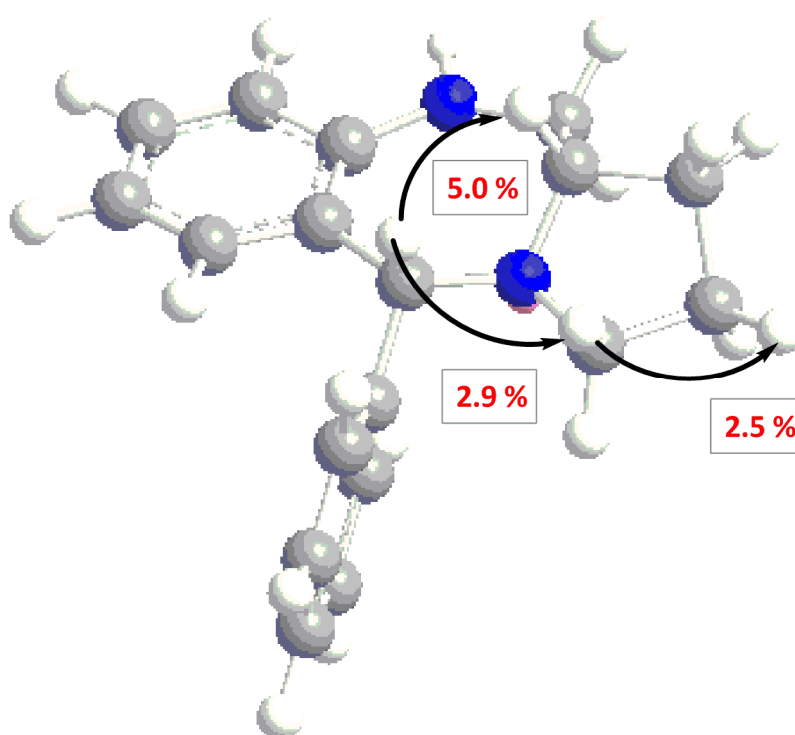


Figura 54. Conformación de mínima energía (MMA) con los datos de 1D-nOe del isómero *cis*-**119**.

Se completó de esta manera la síntesis de los diastereoisómeros de la 5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepina (**119**) mediante una secuencia sintética de 5 pasos a partir de la 2-aminobenzofenona comercial **133** en rendimientos globales del 38% y 31%, para el *trans* y el *cis* respectivamente.

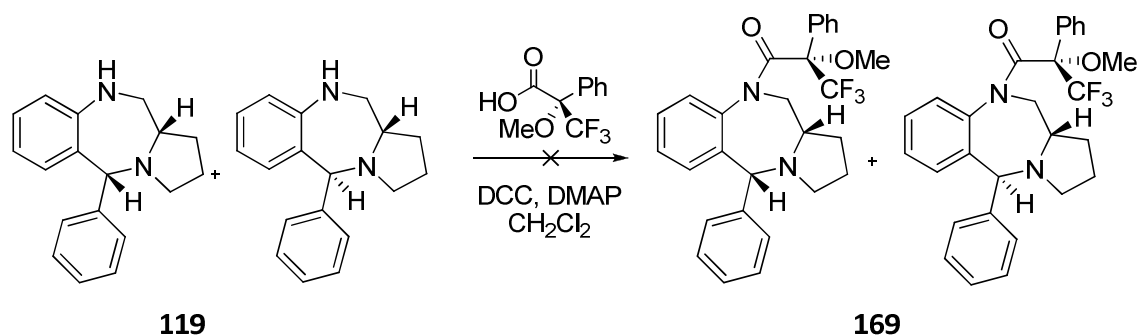
5.2. Evaluación de la pureza enantiomérica de los productos.

Las medidas polarimétricas de los dos diastereoisómeros dieron los siguientes resultados: Compuesto *cis*-**119**: $[\alpha]_D^{20} = -7.2$ (c 1, CH₂Cl₂); compuesto *trans*-**119**: $[\alpha]_D^{20} = -78.5$ (c 1, CH₂Cl₂).

Al objeto de evaluar la pureza enantiomérica de los dos isómeros de **119** nos planteamos la derivatización a través del átomo de nitrógeno secundario. Así, en una primera aproximación, consideramos la preparación de la amida derivada del ácido de Mosher y la comprobación mediante RMN, del mantenimiento de la estereoquímica de la posición *11a* de nuestro producto, fijada mediante la introducción de la L-Prolina al principio de nuestra síntesis.

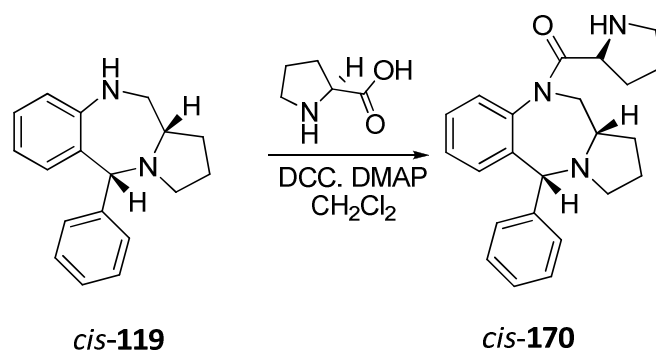
5.2.1. Derivatización de las pirrolobenzodiazepinas **119**.

Para la formación de la amida de Mosher de nuestro sistema, se trató la mezcla de los dos diastereoisómeros de la benzodiazepina **119** con el ácido de Mosher, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 4-dimetil-aminopiridina (DMAP) en diclorometano seco a temperatura ambiente durante 24 h. Al cabo de ese tiempo se comprobó por ¹H-RMN que ésta no se había llevado a cabo de la forma esperada, ya que no se apreciaron las señales características del derivado de Mosher como son los protones del metoxilo o el fenilo, sino que sólo se observaron las señales propias del producto de partida (esquema 37).



Esquema 37.

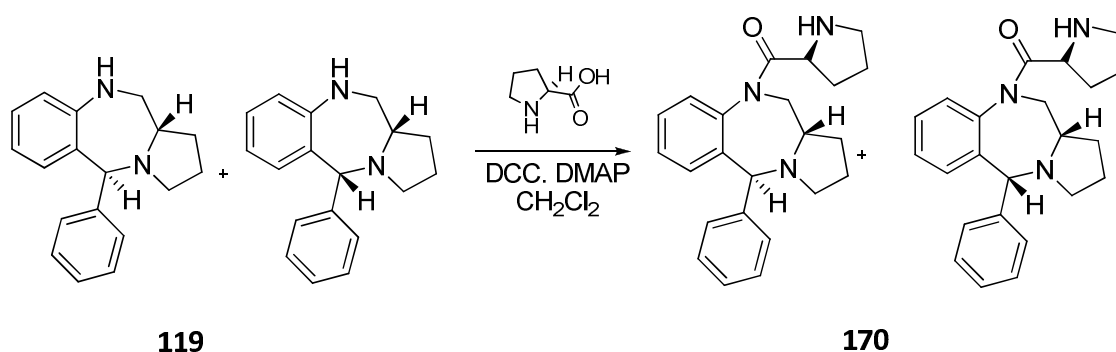
El no haber conseguido la N-acilación de nuestra benzodiazepina **119** con el ácido de Mosher pensamos que ha podido deberse a problemas estéricos; por ello, pensamos en la introducción de una molécula homoquiral alternativa como es la L-prolina. Para ello, se preparó una disolución de *cis*-**119**, DCC y DMAP en diclorometano seco sobre la que se añadió una disolución de L-prolina y se dejó agitando a temperatura ambiente. Al cabo de 2.5 horas el crudo de reacción se purificó mediante una columna de gel de sílice con una mezcla de DCM/MeOH (95:5) como eluyente, aislándose la prolinamida **170** como compuesto mayoritario en un 46% de rendimiento. En el ^1H -RMN se observaron como señales más representativas un singlete a 4.86 ppm para el protón de la posición dibencílica y la presencia de diversos multipletes comprendidos entre 1.78 y 1.05 ppm para los protones de la unidad de L-prolina introducida en el sistema. En el espectro de ^{13}C -RMN se apreció la presencia de una señal a 157.79 para el carbonilo de la L-prolina. La no observación de duplicidad en las señales del espectro de ^1H -RMN nos condujo a la conclusión de que la prolinamida obtenida es diastereoméricamente pura, lo que avala la pureza enantiomérica de la benzodiazepina *cis*-**119** (esquema 38).



Esquema 38.

A continuación, decidimos repetir la reacción empleando la mezcla de isómeros *cis* y *trans* de **119**. Para ello, una disolución de la mezcla se trató con DCC y DMAP en diclorometano seco, se añadió a continuación una disolución de L-prolina y se dejó agitando a temperatura ambiente. Al cabo de 4 días se elaboró la reacción, y el crudo obtenido se purificó mediante una columna de gel de sílice con una mezcla de DCM/MeOH (95:5) como eluyente, obteniéndose la prolinamida **170** en un 83% de

rendimiento, separándose ambos isómeros (esquema 39). Como señales más representativas de *cis*-**170** cabe destacar, en el ^1H -RMN, un singlete a 4.86 ppm para el protón dibencílico y diversos multipletes comprendidos entre 1.78 y 1.05 ppm para los protones de la nueva unidad de L-prolina presente en el sistema. En el ^{13}C -RMN destacan las señales a 24.92, 25.60 y 33.94 ppm para los metilenos de la L-prolina y la señal a 49.12 ppm para el CH en α al carbonilo. Del mismo modo, en el caso del compuesto *trans*-**170** cabe destacar la presencia de un singlete a 5.19 ppm para el protón dibencílico en el espectro de ^1H -RMN, así como diversos multipletes comprendidos entre 1.02 y 1.93 ppm para los protones del anillo de la L-prolina. En el ^{13}C -RMN de este compuesto, destaca la señal a 156.74 ppm para el carbonilo así como las señales a 33.94, 25.60 y 24.94 ppm para los metilenos de la L-prolina.



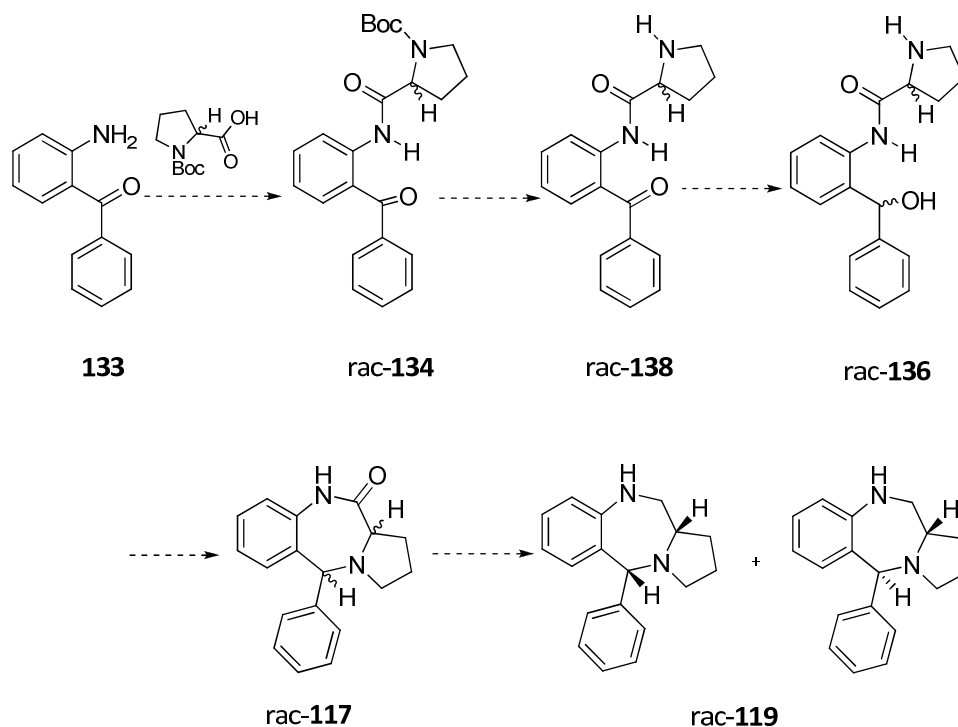
Esquema 39.

De esta manera, la observación de solamente dos isómeros del derivado **170** indica que la configuración del C_{11a} de nuestro sistema se ha mantenido inalterada a lo largo de la síntesis. Pero para poder confirmar la enantioselectividad de la síntesis sería necesaria la comparación de estos espectros con los correspondientes de la mezcla racémica. Por ello, decidimos preparar las pirrolobenzodiazepinas **119** y sus correspondientes enantiómeros a partir de la (\pm) Prolina.

5.2.2. Síntesis de *rac*-**119** con *DL*-prolina

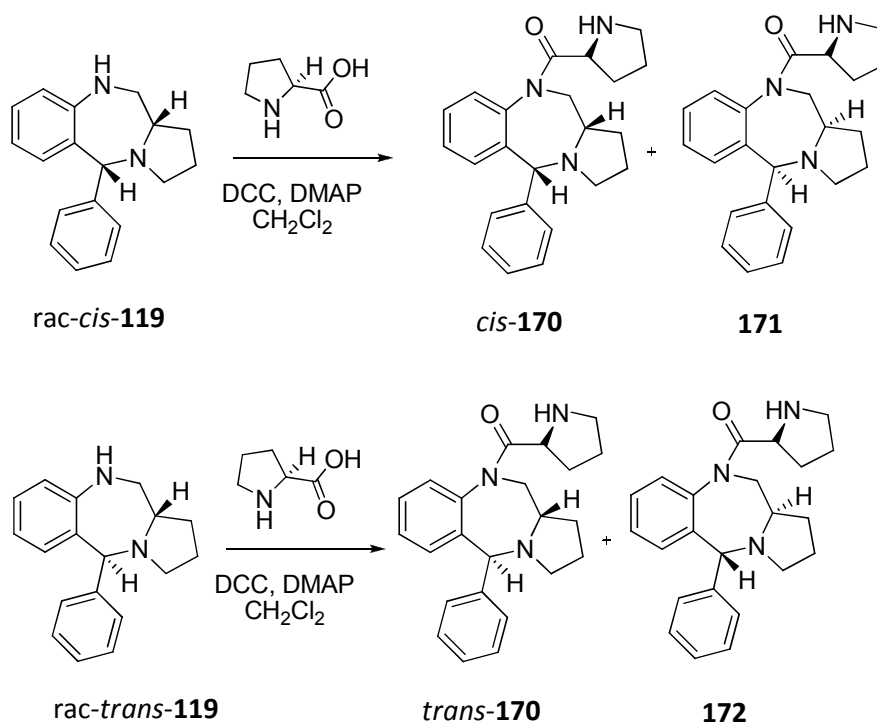
Así, para validar el procedimiento de determinación de la pureza enantiomérica, desarrollamos la síntesis de la misma benzodiazepina **119** y su

enantiómero empleando prolina racémica al inicio de la síntesis, y comparamos los espectros de ^1H -RMN de los productos de derivatización con L-prolina (esquema 40).



Esquema 40.

De esta manera, se trató la 2-aminobenzofenona **133** con cloroformiato de isobutilo, Et_3N y Boc-DL-prolina en THF seco durante 72 horas, obteniéndose el producto de condensación **rac-134** de manera cuantitativa. Una vez obtenido este compuesto, se continuó la ruta sintética con la metodología empleada en la obtención de **119** descrita anteriormente, sin observar ninguna variación en los espectros de ^1H -RMN, debido a que por esta vía se obtienen mezclas de enantiómeros que por RMN no son distinguibles. Una vez que se llegó a los dos diastereoisómeros de **119** – con sus respectivos enantiómeros – se trataron por separado con la L-prolina para así conseguir identificar los distintos isómeros obtenidos (esquema 41). Se trataron ambos diastereoisómeros por separado con 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en diclorometano y se les agregó una disolución de L-prolina en CH_2Cl_2 y se dejaron agitando a temperatura ambiente. Al cabo de 24 horas se elaboraron ambas reacciones y los crudos obtenidos se purificaron mediante cromatografía en columna separándose los productos mayoritarios (esquema 41).

**Esquema 41.**

En el análisis del ^1H -RMN de las distintas fracciones se observó sorprendentemente que los espectros obtenidos para los pares de diastereoisómeros (ej. **cis-170** y **171**) eran muy similares a los obtenidos mediante la ruta con la L-prolina por lo que concluimos que en este caso, los distintos isómeros obtenidos no son distinguibles por ^1H -RMN.

La no observación de diferenciación en los espectros de ^1H -RMN de los compuestos racémicos y los enantioméricamente enriquecidos, hacía inviable el método de evaluación por lo que decidimos recurrir a un reactivo de desplazamiento quiral.

5.2.3. Evaluación de 119 y 117 con un reactivo de desplazamiento quiral.

Para confirmar la pureza enantiomérica de los productos de síntesis **119** y su precursor **117**, decidimos tratarlos con una sal de Europio (III) quiral ya que, algunos sustratos (aminas, amidas, ésteres...) forman complejos paramagnéticos con este tipo de reactivos y permiten la distinción de los dos posibles enantiómeros en los espectros de ^1H -RMN. Así, realizamos experimentos sucesivos de ^1H -RMN del compuesto **cis-119**

y de la mezcla *cis*-, *trans*-**117** en los que se fueron añadiendo cantidades sucesivas de una disolución de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ en CDCl_3 (1 equiv, 0.036 mmol/mL) (figura 55).

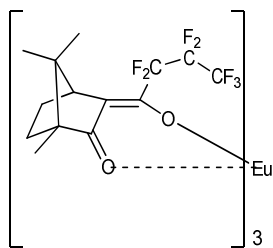


Figura 55. $\text{Eu}(\text{hfc})_3$: tris-[3-(heptafluoro-propilhidroximetilen)-(+)-camforato]de Europio.

En el caso del compuesto *cis*-**119** no se produjo variación en el desplazamiento químico ni en la forma de las señales del espectro de ^1H -RMN, por lo que concluimos que en este caso, no se ha producido la complejación de nuestro compuesto *cis*-**119** con el Eu. Sin embargo, en los experimentos realizados con la mezcla **117**, hemos observado variación en el desplazamiento químico y el ensanchamiento de algunas de las señales, pero en ningún caso la distinción de enantiómeros lo que nos sugiere la pureza enantiomérica de nuestra diazepinona **117**, en consonancia con el análisis por hplc quiral (Figura 51, pág. 78). Para el análisis de las variaciones en las señales en los distintos espectros de ^1H -RMN nos hemos fijado especialmente en los singletes a 4.69 y a 5.02 ppm de los protones de las posiciones dibencílicas (C_5) de los dos diastereoisómeros de **117**.

Así, cuando a la mezcla de **117** se le adicionó el 10% de la disolución preparada del complejo de Eu en CDCl_3 , se observó un ensanchamiento de todas las señales pero especialmente en uno de los diastereoisómeros y se observó una variación de 0.1 ppm en el desplazamiento químico del singlete a 4.69 ppm. Cuando se le adicionó el 20% de la disolución de Eu, se observó de nuevo la variación en 0.1 ppm a campo bajo de este singlete y el ensanchamiento de las señales. Al adicionar el 30% de la disolución, se observó el solapamiento de los dos singletes a 5.02 ppm y 4.69 ppm de los protones de las posiciones dibencílicas.

Por tanto, al no observar en el ^1H -RMN diferenciación o división de las señales podemos concluir que no existen enantiómeros y que nuestro compuesto **117** no ha racemizado a lo largo de la ruta sintética.

Para confirmar que esta metodología es capaz de distinguir entre los enantiómeros de **117**, realizamos sucesivos espectros de ^1H -RMN de la mezcla rac-**117** a la que se le fue adicionando un volumen creciente de una disolución de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ en CDCl_3 . De nuevo, en el análisis de los espectros, hemos centrado nuestra atención en los singletes a 4.69 y 5.02 ppm por ser las señales más características de la mezcla **117**.

De esta manera, cuando se le adicionó el 10% de la disolución de Eu a la mezcla rac-**117** se observó una variación en el desplazamiento químico de 0.1 ppm en el singlete a 5.02 ppm y de 0.2 ppm en el singlete a 4.69 ppm, así como un ensanchamiento en el primero, y un ensanchamiento y la aparición de dos señales en el segundo de ellos. Al adicionar el 20%, se observó de nuevo una variación en el desplazamiento en ambas señales y un ensanchamiento en la primera y una mayor diferenciación de los dos señales en la segunda de ellas. Finalmente, al adicionar el 30% se observó claramente la división en dos señales del singlete a 4.69 ppm, lo que nos indica la existencia de mezcla racémica en la disolución.

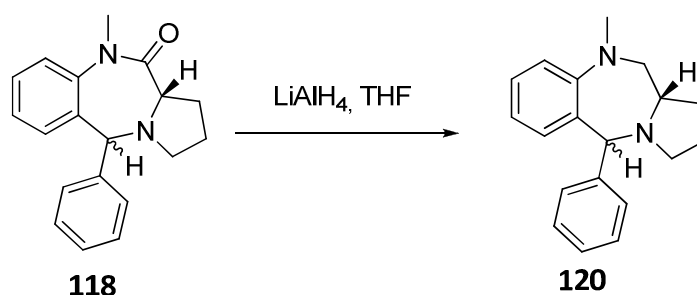
Finalmente, y para comprobar los datos obtenidos pensamos en la utilización de un hplc provisto de una columna quiral ya que otra medida de la pureza enantiomérica de un compuesto lo constituye la inyección del mismo en un cromatógrafo de hplc (high pressure liquid chromatography) equipado con una columna quiral que separe enantiómeros. De esta manera se inyectaron *cis*-**119** y *trans*-**119** en una columna quiral (OD-H, $^i\text{PrOH}$ /hex gradiente 80:20 hasta 50:50), obteniendo un único pico, correspondiente a la presencia de un único enantiómero para cada uno de ellos.

Por tanto, después de los diversos estudios desarrollados, podemos concluir que la síntesis de 5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepina (**119**) ha transcurrido de manera enantioselectiva, sin racemización, produciendo una mezcla de los diastereoisómeros *cis*-**119** y *trans*-**119**.

5.3. Síntesis de la (11a*S*)-10-metil-5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepina (**120**).

Considerando la rápida, eficaz y fácil obtención de la benzodiazepina **119** a partir de su benzodiazepinona precursora **117**, nos planteamos el proceder de manera análoga en el caso de la metilbenzodiazepinona **118**, para así, mediante un proceso sencillo obtener una nueva benzodiazepina a la que poder someter a la evaluación biológica. Además, la preparación de todos estos sistemas, nos permitirá realizar un estudio de la relación estructura-actividad farmacológica más preciso y completo por tener diversas variantes en un mismo esqueleto básico, como es el de la benzodiazepina. Esto nos permitirá estudiar la influencia de la existencia o no del nitrógeno alquilado, la existencia o no del grupo carbonilo...lo que resultará útil a la hora de plantear la síntesis de nuevos compuestos.

Así, para la síntesis de esta nueva benzodiazepina **120**, tratamos una mezcla de la metilbenzodiazepinona **118** (enriquecida en el isómero *cis*, resultante de una fracción con mezcla de ambos tras la purificación) con LiAlH_4 en THF a reflujo durante 7 h, obteniéndose la mezcla de los dos diastereoisómeros en una proporción del (30:70) en un 86% de rendimiento (esquema 47).



Esquema 47.

El crudo de reacción se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO_2 , AcOEt/hex 50:50) separándose dos fracciones: una más polar (21%) y otra de menor polaridad (36%). A la luz de los datos de RMN se comprobó que en la primera fracción (más polar) hay un único isómero y en la menos polar mezcla de ambos. El isómero aislado resultó ser el *cis*, lo que pudimos comprobar mediante la realización de

experimentos nOe, ya que la irradiación del singlete a 5.12 ppm (H₅) produjo un incremento del 1% en el triplete a 3.46 ppm (H_{11a}).

6. Síntesis de las 10-metil-5-arilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinonas.

6.1. La cuestión de la geometría de la amida.

En las síntesis anteriores, en las que el paso clave lo constituye la ciclodeshidratación del correspondiente amidoalcohol precursor, hemos observado que éste es un proceso dependiente, en gran medida, del sustrato en particular del que se trate; así, mientras el xanteno derivado **116** ha sido obtenido de manera estereoselectiva en buen rendimiento bajo condiciones suaves (AcOH, t.a.), para la obtención de la pirrolobenzodiazepinona **117** no sustituida ha sido necesario el empleo de condiciones drásticas para la formación del ciclo de 7 miembros (diclorobenceno, 180 °C). La presencia de diversos sustituyentes - tanto dadores como aceptores de carga - en el grupo arilo de C₅ no facilitó la ciclación, por lo que concluimos que la estabilidad del carbocatión intermedio no es el único factor que condiciona la eficiencia del proceso. Por ello, consideramos la posibilidad de la existencia de otro factor, ya enunciado anteriormente, que pueda ser de gran importancia en la eficiencia de la ciclación, como es la geometría del enlace amida que forma parte del nuevo ciclo a formar.

Es conocida la influencia que puede ejercer la conformación de una amida en el desarrollo de algunas reacciones de ciclación, produciéndose la ciclación si la conformación del enlace amida es favorable, y dejándose de producir si es desfavorable.⁹⁷ Es conocida también, la fuerte tendencia de las amidas secundarias a adoptar la conformación Z, lo que se atribuye al menor impedimento estérico

⁹⁷ Para algunos ejemplos ver los siguientes artículos y las referencias en ellos citadas: (a) Para ciclaciones radicalarias: Tamura, O.; Matsukida, H.; Toyao, A.; Takeda, Y.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5537-5545. (b) Para cicloadiciones intramoleculares tipo Diels-Alder: Padwa, A.; Brodney, M. A.; Lynch, S. M.; Rashatasakhon, P.; Wang, Q.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3735-3745. (c) Para S_NAr intramoleculares: Abrous, L.; Jokiel, P. A.; Friedrich, S. R.; Hynes, J. Jr.; Smith, A. B., III; Hirschmann, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 280-302.

existente entre los grupos más voluminosos alrededor del enlace amida.⁹⁸ Recientes estudios han demostrado que al alquilar el nitrógeno de la amida y transformarla en una amida terciaria, se aumenta la proporción del conformero *E* siendo el mayoritario en el caso de las *N*-metilanilidas.⁹⁹

En nuestro caso, la amida secundaria precursora de la ciclación adopta preferentemente la conformación *Z*, lo que sitúa los centros reactivos muy distantes en el espacio, lo que a su vez, favorece reacciones alternativas al activar el hidroxilo. Una excepción se produce en el caso del derivado de xanteno en el que la remarcada estabilidad del carbocatión intermedio xantilio le proporciona el tiempo de vida suficiente para que la reacción proceda a través del rotámero *E* menos abundante.

Por eso, con el fin de desarrollar un procedimiento sintético que nos permitiese la obtención de diversas 5-arilpirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepinonas sustituidas, decidimos evaluar la importancia de la geometría del enlace amida en nuestro caso concreto. Por ello, a la luz de los ejemplos existentes en la bibliografía, pensamos que sustituyendo el hidrógeno de dicho enlace amida por un grupo de mayor tamaño forzaríamos la existencia de una mayor población de moléculas en la conformación *E*, necesaria para la ciclación. Por todo esto, decidimos metilar este nitrógeno para así dar lugar a una distribución de conformeros en torno al enlace de amida más favorable para la ciclación.

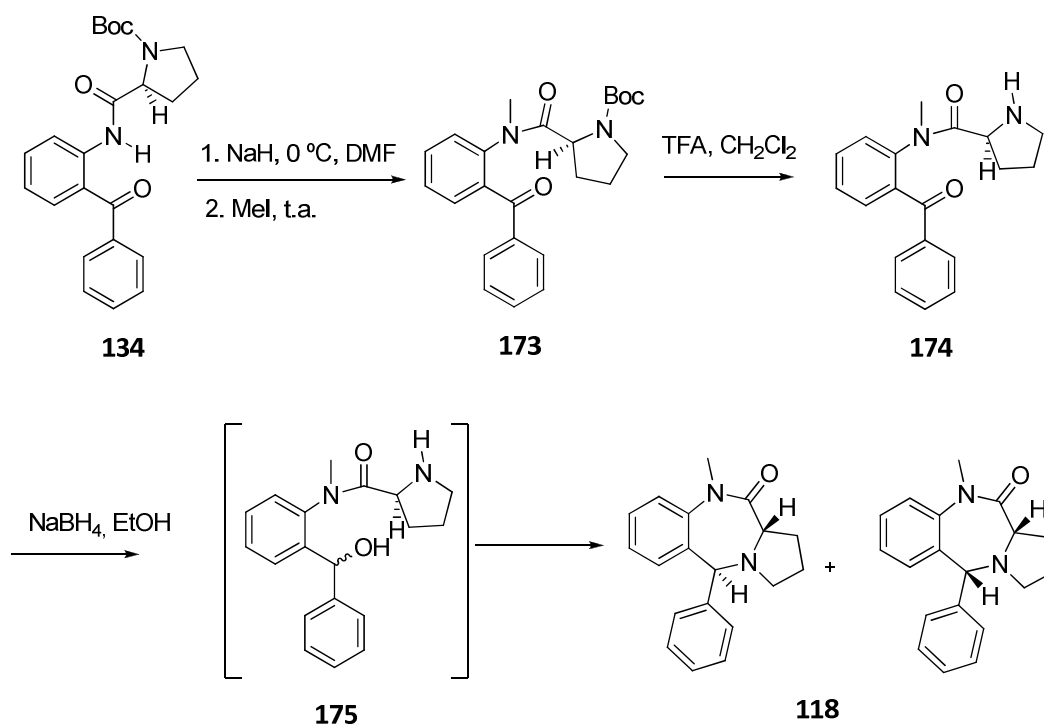
⁹⁸ La gran preferencia que muestran las amidas secundarias por la conformación *Z* en torno al enlace amida, se atribuye a la disposición de los grupos más voluminosos en disposición *anti*. Ver: Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Doyle, M. P. *Basic Organic Stereochemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001; p 392.

⁹⁹ En el caso de las *N*-metilanilidas, se ha demostrado una gran preferencia por la conformación *E* mediante cristalografía de rayos X (Itai, A.; Toriumi, Y.; Saito, S.; Kagechika, H.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10649-10650) y estudios teóricos (Saito, S.; Toriumi, Y.; Tomioka, N.; Itai, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4715-4720).

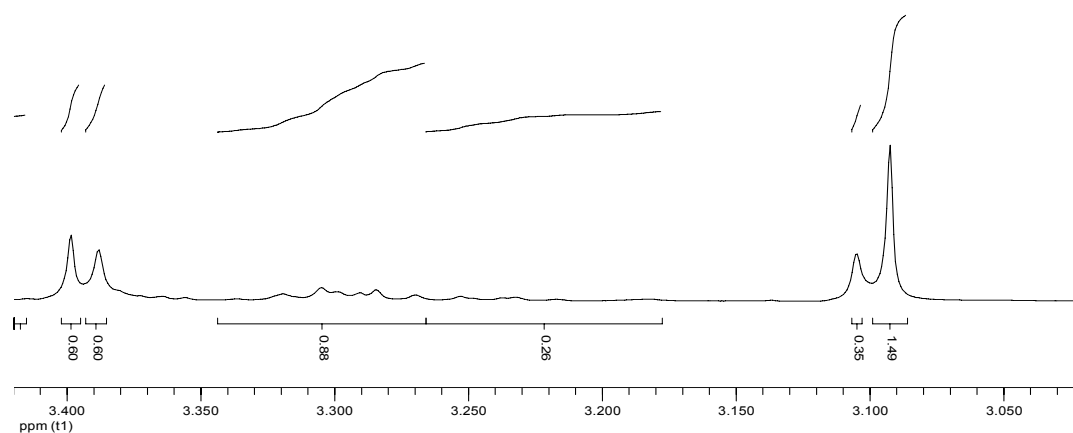
6.2. Síntesis de la 10-metil-5-fenil-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11H-pirrollo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (**118**).

En primer lugar, para poder comparar con un caso ya conocido, decidimos desarrollar esta nueva idea sobre el sistema más sencillo en el que el grupo arilo de C₅ no presenta ningún sustituyente.

Así, el primer paso de esta nueva aproximación sería coincidente con el de la síntesis de la pirrolobenzodiazepinona **117** anteriormente descrito, en el que la aminobenzofenona **133** se condensa con la Boc-L-prolina mediante el método del anhídrido mixto en presencia de cloroformiato de isobutilo, en excelente rendimiento (Esquema 15, pág. 66). La amida obtenida **134** se sometió entonces a un proceso de N-alquilación, mediante tratamiento de la misma con NaH y MeI en DMF para dar **173** de manera prácticamente cuantitativa.⁸⁵ El buen desarrollo de esta reacción se puso de manifiesto en el espectro de ¹H-RMN mediante la aparición de cuatro singletes a 3.40, 3.39, 3.10 y 3.09 ppm correspondientes al N-metilo, mostrando así la presencia de los rotámeros de la amida terciaria en una proporción (60:40), con un desdoblamiento adicional debido a la coexistencia con los rotámeros del carbamato, tal como se aprecia en la figura 56. En el espectro de masas de ESI-TOF, el pico mayoritario resultó ser el m/z = 409 (16%), correspondiente al ion [M + H]⁺ (esquema 43).



Esquema 43.

Figura 56. Señales del N-metilo de **174** en el ¹H-RMN.

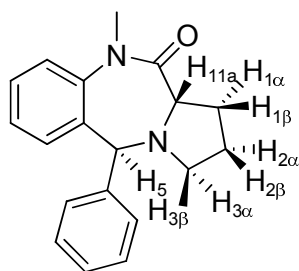
Una vez alquilado el nitrógeno de la amida, los pasos siguientes en la síntesis serían los ya descritos en los casos anteriores: desprotección del nitrógeno pirrolidínico, reducción del carbonilo dibencílico y ciclación final. Por ello, se trató la N-metilamida **173** con ácido trifluoroacético en diclorometano durante 30 minutos a temperatura ambiente para obtener la carboxamida esperada **174** de manera cuantitativa. El buen desarrollo de la reacción se comprobó con la desaparición de los

singletes a 1.54, 1.46 y 1.40 ppm, correspondientes a los nueve hidrógenos del grupo protector *terc*-butoxicarbonilo y por la aparición de un singlete ancho a 6.03 ppm para el hidrógeno de la amina en el espectro de protón. En el espectro de masas de ionización química se observa un pico de $m/z = 310$ correspondiente al $[M + H]^+$. Este compuesto, debido a su gran inestabilidad, no se purificó sino que se empleó directamente en la siguiente reacción.

La carboxamida **174** se sometió a las condiciones habituales de reducción con NaBH_4 en etanol a temperatura ambiente durante 10 minutos.⁸³ Tras la purificación mediante cromatografía en columna se obtuvo mayoritariamente una mezcla de dos productos. Su espectro de RMN de protón mostró para nuestra gran sorpresa que, en lugar del amidoalcohol esperado, habíamos obtenido ya la benzodiazepinona **118** como una mezcla de los dos diastereoisómeros posibles (esquema 43). La identidad del producto se confirmó por comparación con el espectro del compuesto **118** obtenido anteriormente por metilación de la benzodiazepinona **117** (pp. 79-80).

Los dos diastereoisómeros de **118** se separaron mediante una cromatografía en columna, empleando una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como eluyente, obteniéndose un producto poco polar y minoritario (8%) y uno más polar y mayoritario (55%). Para la asignación completa de las señales fueron necesarios, además de los espectros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y dept 135, experimentos de correlación homonuclear (COSY) y heteronuclear directa (HMQC) y a larga distancia (HMBC).

Tabla 11. Datos espectroscópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto mayoritario **118**.



trans-**118**

Posición	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
11a	61.11	3.69 (d, $J = 7.1$ Hz)
1	24.10	2.07-2.00 (m) 2.43-2.39 (m)
2	23.28	1.84-1.73 (m)
3	51.92	α : 2.33 (c, $J = 8.7$ Hz) β : 2.95-2.91 (m)
5	66.0	4.53 (s)
$N_{10}\text{-CH}_3$	34.70	3.48 (s)

Una vez asignadas las señales diagnóstico (tabla 11) del espectro de protón del compuesto mayoritario **118**, la determinación de la configuración relativa de los protones de las posiciones C_5 y C_{11a} se realizó sobre la base de experimentos nOe en un espectrómetro de 500 MHz. Como se muestra en la figura 57, al irradiar el hidrógeno a 4.53 ppm (H_5) se observó un incremento de 4.9% en el cuádruplete a 2.33 ppm ($\text{H}_{3\alpha}$), sin embargo no se observó incremento en el doblete a 3.69 ppm (H_{11a}) lo que hace pensar en la posibilidad de la configuración relativa *trans*. Para confirmar dicha hipótesis, se repitieron estos experimentos con el otro diastereoisómero.

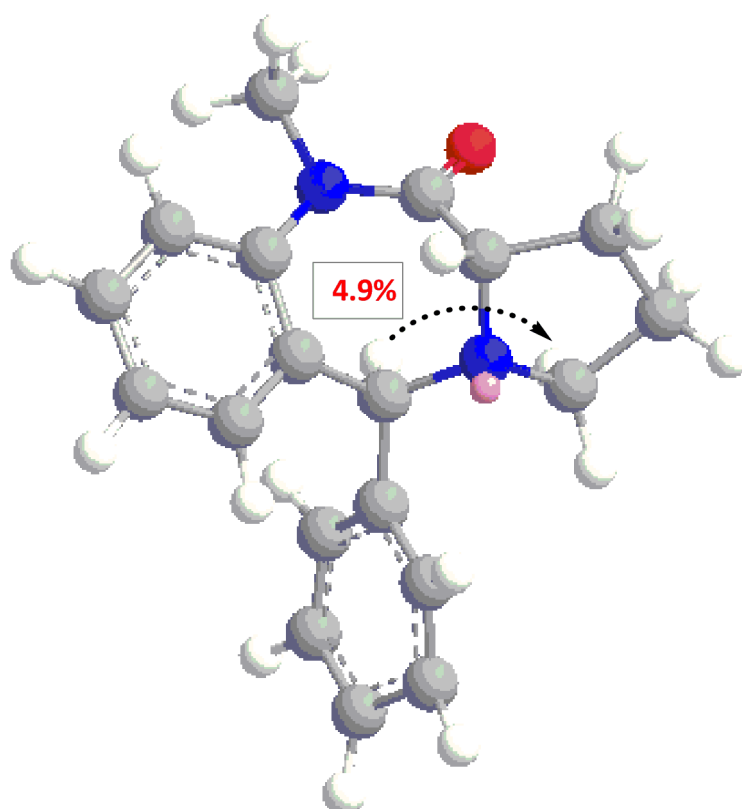
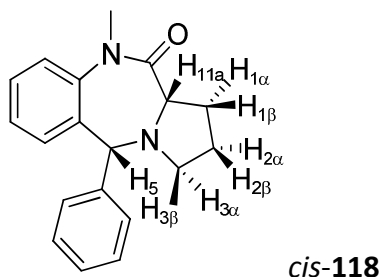


Figura 57. Conformación de mínima energía (MM2) para el isómero *trans*-**118**.

Por ello, se asignaron las señales del espectro de protón para el compuesto minoritario **118** mediante experimentos de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y dept 135 y, de nuevo, experimentos bidimensionales como los de correlación homonuclear (COSY) y heteronuclear directa (HMQC) e indirecta (HMBC):

Tabla 12. Datos espectroscópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto minoritario **118**.



Posición	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
<i>11a</i>	59.99	3.14 (t, $J = 7.2$ Hz)
<i>1</i>	25.26	α : 2.06-1.98 (m) β : 1.82-1.75 (m)
<i>2</i>	22.54	α : 1.82-1.75 (m) β : 2.52-2.46 (m)
<i>3</i>	54.00	α : 3.21 (td, $J = 8.0$ y 2.1 Hz) β : 2.73 (c, $J = 8.2$ Hz)
<i>5</i>	68.13	5.02 (s)
$N_{10}\text{-CH}_3$	34.31	2.81 (s)

Una vez asignadas las señales diagnóstico (tabla 12) del espectro de protón del isómero minoritario **118**, para determinar la configuración relativa de los protones de las posiciones C_5 y C_{11a} se realizaron experimentos nOe en un espectrómetro de 500 MHz. Como se muestra en la figura 58, al irradiar el hidrógeno a 5.02 ppm (H_5) se observó un incremento de 3.5% en el tetraplete a 2.73 ppm ($\text{H}_{3\beta}$); cuando se irradió el protón a 3.14 ppm (H_{11a}) se observó un incremento de 2.2% en el cuádruplete a 2.73 ppm ($\text{H}_{3\beta}$) y un incremento del 1% en el singlete a 5.02 ppm (H_5), lo que nos lleva a pensar en la configuración relativa *cis* de los hidrógenos en posiciones 5 y *11a*.

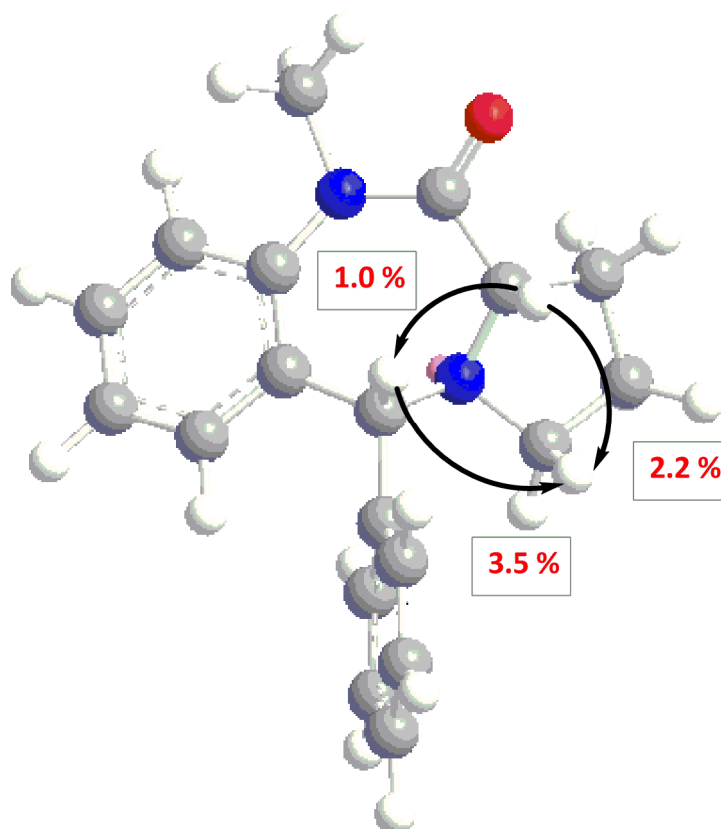


Figura 58. Conformación de mínima energía (MM2) para el compuesto *cis*-**118**.

Para corroborar esta asignación, decidimos cristalizar este diastereoisómero y someterlo a un experimento de difracción de Rayos-X. Para ello, se disolvió el diastereoisómero minoritario en la mínima cantidad necesaria de diclorometano y se le fue adicionando hexano lentamente hasta la aparición de una ligera turbidez y se dejó cristalizando durante una noche. De esta manera se obtuvieron monocristales del compuesto minoritario **118** y se les sometió a una difracción de Rayos-X (figura 59).

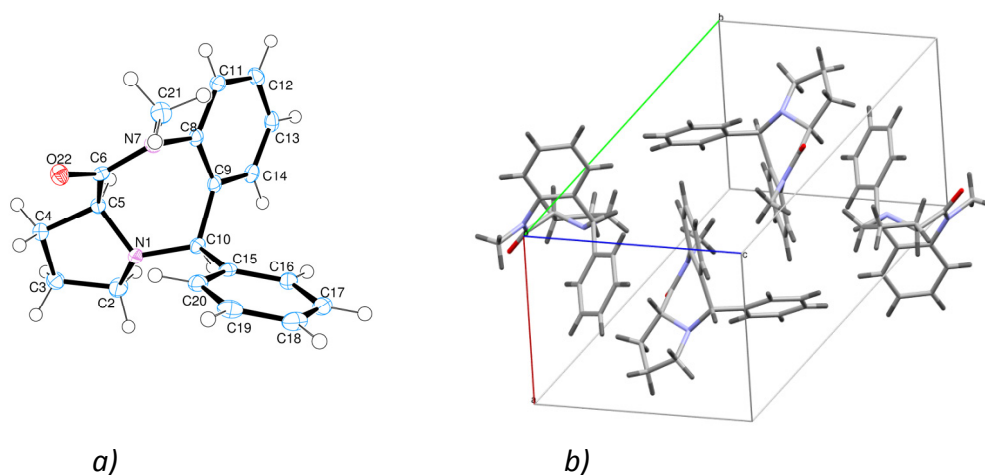


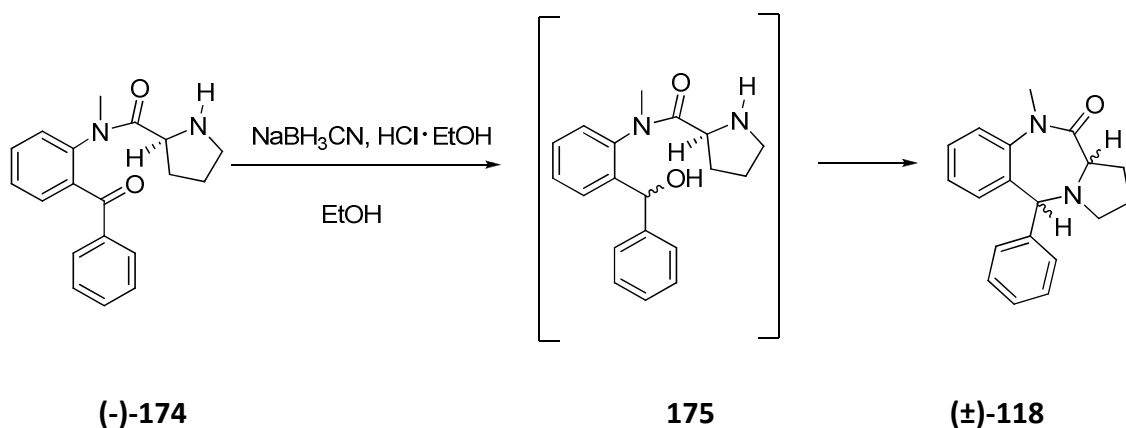
Figura 59. ORTEP para la estructura del compuesto minoritario **118** determinada por cristalografía de rayos-X (CCDC 748705): a) Estructura molecular; b) celda unidad.

Al analizar los datos de la estructura de difracción de Rayos X del diastereoisómero *cis* de **118**, pudimos apreciar que el monocristal irradiado incorpora ambos enantiómeros en la celda unidad, lo que nos indica que ha tenido lugar una racemización del centro quiral de la L-prolina durante la síntesis. En consonancia con esto, la actividad óptica medida en disolución para este compuesto y su diastereoisómero *trans*-**118** fue prácticamente nula en ambos casos ($[\alpha]_D^{20} = +2.2$ (c 1, CH₂Cl₂) para *cis*-**118** y $[\alpha]_D^{20} = +5.6$ (c 1, CH₂Cl₂) para *trans*-**118**). Por tanto, lo que nos planteamos fue la determinación del paso en el que esto se produce para estudiar el modo de evitarlo en síntesis posteriores.

Para esto medimos la pureza enantiomérica de los distintos intermedios de reacción mediante un hplc con una columna quiral, para así identificar la etapa en la que esto se produce. Cuando llevamos esto a cabo pudimos comprobar que todos los intermedios de reacción (**134**, **173** y **174**) resultaron tener una pureza enantiomérica >99%, es decir, resultaron ser enantioméricamente puros. En el caso de la metilación de **134**, en la que la racemización es más fácil por las condiciones fuertemente básicas empleadas, probablemente sea el *Boc* el que impida estéricamente este proceso.

En un primer momento, pensamos que la racemización debía haberse producido por las condiciones básicas en el tratamiento reductor para convertir **174** en el amidoalcohol intermedio **175**, lo que explicaría la naturaleza racémica del producto

ciclado **118**. Lo que nos planteamos para comprobarlo, fue llevar a cabo este paso en condiciones ácidas de reducción. Para esto, tratamos la amidocetona **174** con NaBH_3CN y $\text{HCl}\cdot\text{EtOH}$ en etanol, pero observamos de nuevo, mediante análisis por hplc, que el producto de ciclación **118** obtenido en estas condiciones también es racémico (esquema 44).

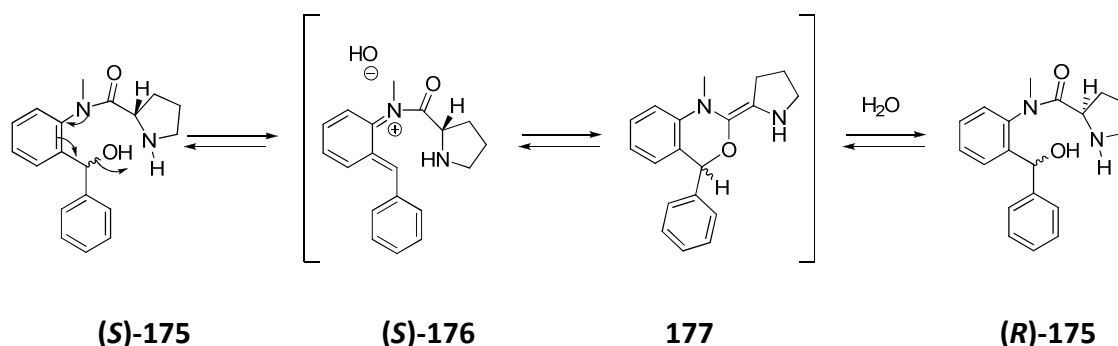


Esquema 44.

A continuación verificamos si la racemización observada en el producto final se produce tras la ciclación, como consecuencia de la inestabilidad configuracional de **118** en las condiciones de reacción. Para ello, sometimos la mezcla enantioméricamente enriquecida de la *N*-metilbenzodiazepinona (5*S*, 11*αS*)-**118** y su epímero (5*R*, 11*αS*)-**118** (relación de enantiómeros 70:30, pp. 79-80, figura 52) a las condiciones reductoras (NaBH_4 , EtOH) usadas en la ciclodeshidratación, no observándose un cambio apreciable en la citada proporción de enantiómeros.

Este resultado, sugiere que la racemización total producida en el proceso de ciclodeshidratación sucede en el amidoalcohol intermedio **175**, previo a la ciclación; lo que nos hace pensar que **175** es estereoquímicamente lábil tanto en las condiciones básicas como ácidas empleadas en su generación, aspecto que no pudimos corroborar experimentalmente debido a su evolución espontánea al producto ciclado **118**. Para explicar esto, pensamos que la capacidad dadora de carga del nitrógeno de la amida terciaria podría promover la eliminación del grupo hidroxilo generando un aza-*orto*-xilileno **176**,⁹⁵ el cual no sólo hace al α -hidrógeno de la prolina más asequible a la racemización, sino que también podría explicar la tendencia del sistema a ciclar de

manera espontánea. Esto contrasta con lo que sucedía en el caso de la amida secundaria, en el que se mantenía la integridad estereoquímica del sistema, probablemente debido a la menor capacidad dadora del nitrógeno (esquema 45).



Esquema 45. Posible mecanismo de racemización de **175**.

La ciclación espontánea del amidoalcohol **175**, cuando se compara con las condiciones drásticas empleadas en el caso de la amida secundaria **136**, revela claramente el papel crucial que juega el grado de alquilación del nitrógeno de la amida conectora, que no sólo provee al sistema de la geometría *E* más favorable para la ciclación, sino que parece también favorecer la eliminación del grupo hidroxilo en el paso de la ciclodeshidratación.

De esta manera, al introducir un grupo metilo en el nitrógeno de la amida, hemos conseguido llevar a cabo la síntesis de nuestra benzodiazepinona objetivo en unas condiciones más suaves, lo que en principio nos permitiría aplicar esta estrategia a una mayor diversidad de sustratos. Por ello, decidimos validar nuestro método, aplicándolo a sistemas con diferentes sustituyentes en el grupo arilo o con anillos heteroaromáticos en el C₅ del anillo benzodiazepínico.

Según el mecanismo de reacción que proponemos para la ciclodeshidratación, la sustitución en el anillo de C₅ con grupos dadores de carga favorecería el desarrollo de la reacción, ya que se estabilizaría el carbocatión intermedio necesario en el proceso de ciclación. Sin embargo, con la presencia de sustituyentes aceptores de carga, éste estaría desfavorecido, lo que constituye un reto interesante en la validación de esta metodología. Para ello, nos planteamos la síntesis de la serie de compuestos diversamente sustituidos **122a-e** que se muestran en la figura 60.

Comenzamos nuestro estudio con el caso del sustituyente dador de carga, por ser las condiciones en las que esperamos que el proceso de ciclación se desarrolle con mayor facilidad.

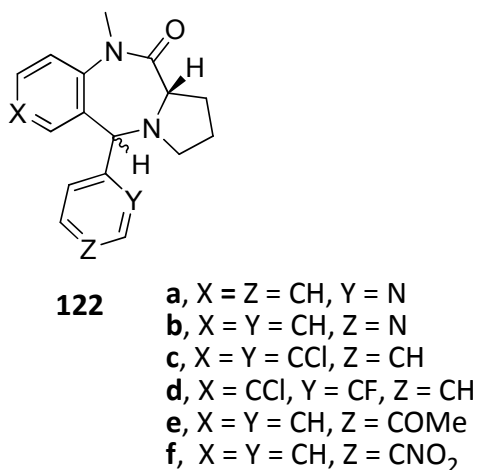


Figura 60.

6.3. Arilo con sustituyente dador de carga.

Síntesis de la 5-(4-metoxifenil)-10-metil-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (122e).

La síntesis de este compuesto se desarrolló siguiendo el protocolo descrito anteriormente. Así, la aminobenzofenona metoxilada inicial **164**, preparada a partir de anilina comercial (pág. 91, esquema 32), se trató con Boc-L-prolina para la obtención del compuesto **165** en un 88% de rendimiento, el cual se trató en las condiciones de N-metilación obteniéndose el compuesto esperado **178** de manera cuantitativa (esquema 46). En el espectro de ¹H-RMN se observó un desdoblamiento en las señales tanto de los protones del N-Me, como en la señal del α-hidrógeno de la unidad de L-prolina, lo que indica la presencia de dos rotámeros en la amida terciaria en una proporción del (70:30), con otro desdoblamiento debido a la coexistencia de éstos con los rotámeros del carbamato, como se muestra en la figura 61:

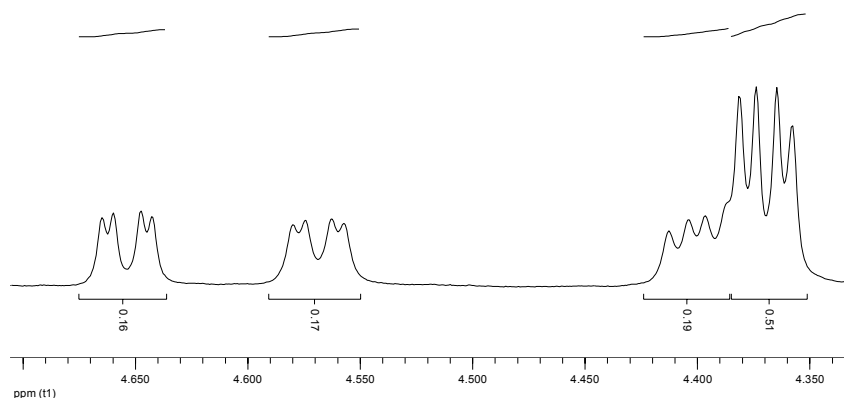
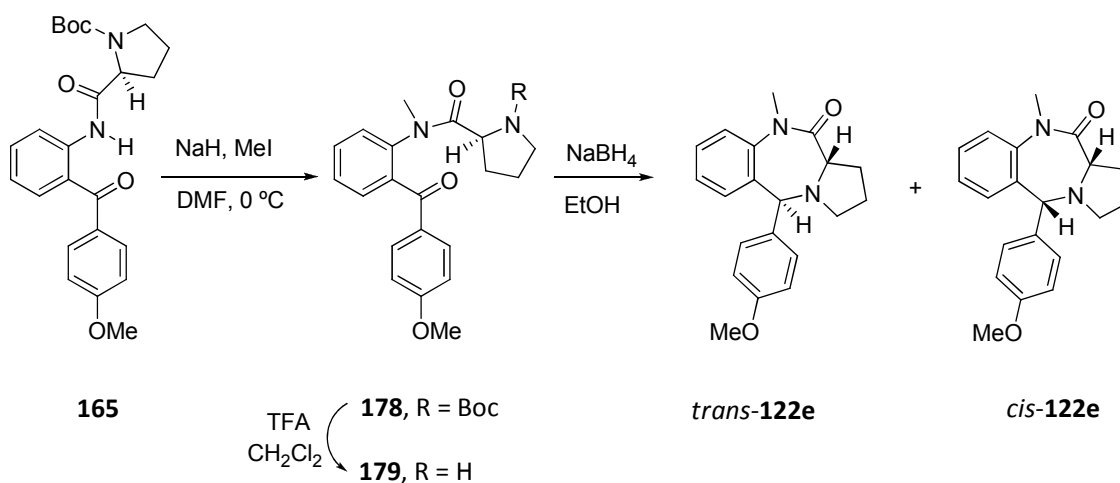


Figura 61. Ampliación de la zona del espectro de ^1H -RMN donde aparecen las señales del H_α de la prolina para los distintos rotámeros de **178**.



Esquema 46.

La desprotección con TFA en diclorometano del nitrógeno del anillo pirrolidínico de **178**, seguido de tratamiento con NaBH_4 en etanol a temperatura ambiente durante 10 minutos produjo, de nuevo, directamente la benzodiazepinona **122e**, que se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros no separados en una proporción (80:20) y un 68% de rendimiento (esquema 46).

En el espectro de ^1H -RMN cabe destacar la presencia de dos singletes a 4.48 y 4.96 ppm correspondientes a los hidrógenos H_5 de ambos diastereoisómeros, así como los singletes a 3.50 y 2.85 ppm para los protones de los grupos metilo y los singletes a 3.84 y 3.74 ppm para los grupos metoxi. En el espectro de ^{13}C -RMN cabe destacar las

señales a 65.53 y 67.81 ppm correspondientes a los carbonos de las posiciones C₅. En el espectro de masas de impacto electrónico se observó un pico a $m/z = 322$ (67%) correspondiente al ion molecular.

Para la asignación relativa de cada uno de los diastereoisómeros realizamos experimentos nOe sobre las señales más relevantes del espectro de protón de la mezcla. Así, cuando irradiamos el triplete a 3.12 ppm del isómero minoritario (H_{11a}) observamos un incremento de 0.9% en el singlete a 4.96 ppm (H₅), lo que nos hace pensar en una configuración relativa *cis*, tal y como se muestra en la figura 62.

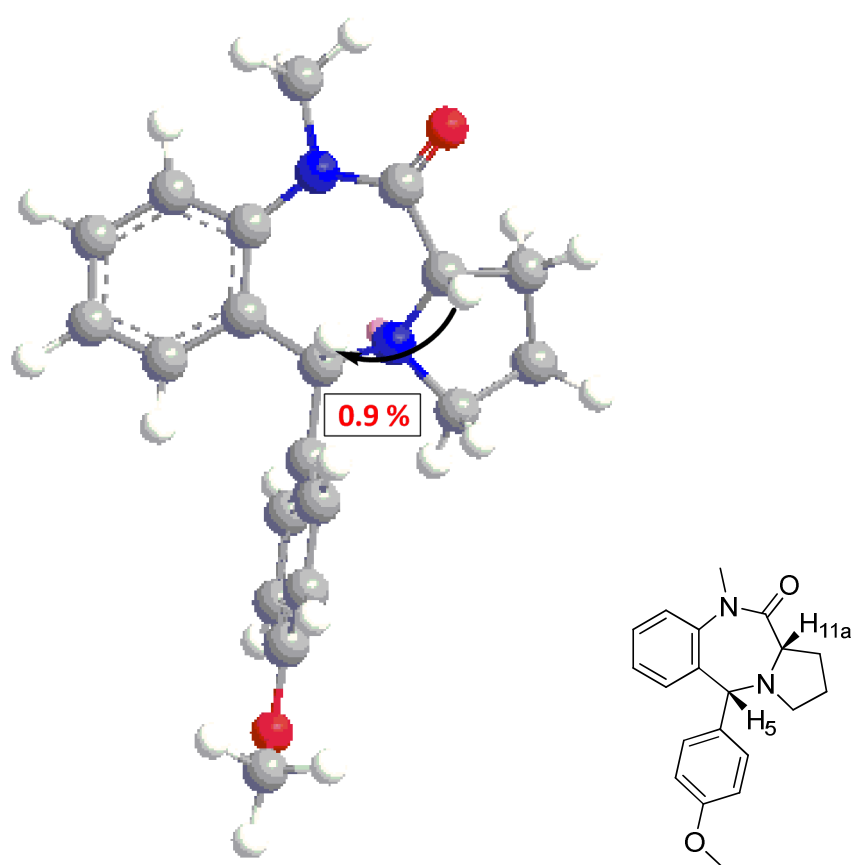


Figura 62. Conformación de mínima energía (MM2) para el isómero minoritario **122e**.

Para la evaluación de su pureza enantiomérica se inyectó la mezcla **122e** en un hplc provisto de una columna quiral (OD-H, hexano/*i*ProH gradiente desde 80:20 a 50:50). En el cromatograma se apreció la presencia de un pico para cada uno de los diastereoisómeros, acompañados cada uno de ellos por el pico de su correspondiente enantiómero lo que indica, de nuevo, la racemización del centro C_{11a}.

6.4. Arilo con sustituyentes aceptores de carga.

Una vez comprobada la validez del método para el caso del arilo de C₅ con sustituyente dador de carga, el paso siguiente consistiría en extender éste al caso de los sistemas en los que el proceso de ciclación se ve desfavorecido por la presencia de sustituyentes aceptores de carga. De esta forma podríamos evaluar cual de los factores que influyen en la reacción de ciclación –electrónico y geométrico- tiene mayor importancia. Además, el que fuese aplicable también a estos casos, significaría una ampliación de la aplicabilidad del método y la posibilidad de síntesis de un amplio rango de nuevas benzodiazepinonas y por tanto de un alto número de nuevos candidatos potencialmente activos.

La metodología aplicada a la síntesis de esta nueva serie de moléculas benzodiazepínicas es la misma en todos los casos, diferenciándose únicamente en la disponibilidad del producto de partida y los rendimientos en los distintos pasos. Por ello, describiremos únicamente el procedimiento llevado a cabo para la obtención de estos sustratos iniciales y los datos más relevantes de las moléculas finales.

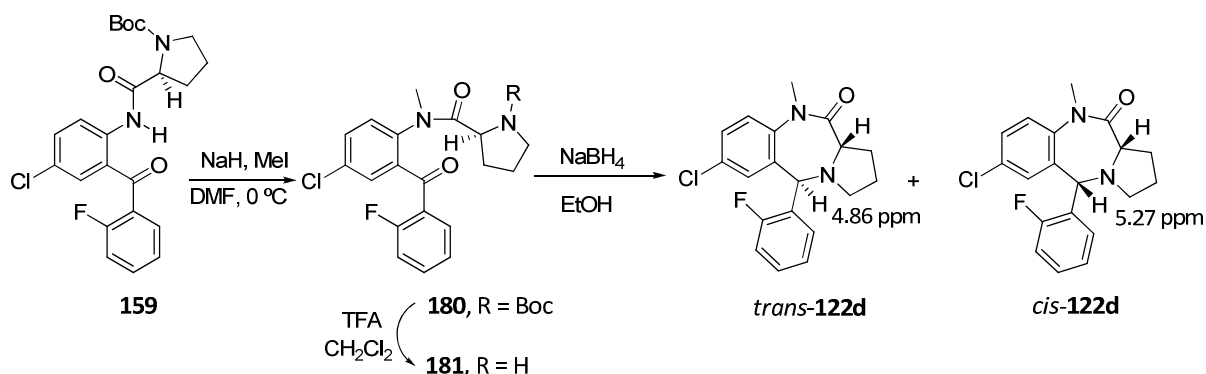
6.4.1. Arilo con sustituyente aceptor débil

Síntesis de la 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-10-metil-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (122d).

Como ejemplo representativo elegimos la preparación de la benzodiazepina dihalogenada **122d**. Además, es conocida la actividad farmacológica que presentan algunas benzodiazepinas halogenadas, sustituidas preferentemente por átomos de flúor, por lo que en primer lugar orientamos nuestra síntesis hacia este tipo de compuestos.

En este caso partimos de la amida secundaria **159** preparada anteriormente. Ésta se trató con yoduro de metilo e hidruro sódico, para dar lugar a la amida terciaria **180** en un 75% de rendimiento. Esta N-metilamida **180** se trató con TFA en diclorometano para su desprotección y posterior tratamiento con NaBH₄ en etanol

para obtener así la benzodiazepinona dihalogenada **122d** en un 53% de rendimiento para estas dos últimas etapas (esquema 47).



Esquema 47.

En el espectro de ¹H-RMN se pudo observar una mezcla de los dos diastereoisómeros posibles de **122d** en una proporción (30:70), lo que se evidenció mediante la presencia de dos singletes a 4.86 (0.3H) y 5.27 (0.7H) ppm para los protones H₅. También se observaron en el espectro de ¹³C-RMN los picos a 63.18 y 61.27 ppm para el carbono C₅. Mediante espectrometría de masas de ESI-TOF se observó un pico a m/z = 345 (100%), correspondiente al ion [M + H]⁺, así como el ([M + H]⁺ + 2) de un 37% de abundancia debido a la contribución isotópica del cloro.

En este caso la asignación de la configuración *cis/trans* la realizamos basándonos en los valores de desplazamiento químico. En base a los resultados obtenidos en todos los casos estudiados podemos postular que el H₅ del diastereoisómero *cis* aparece siempre a campo más bajo que su epímero *trans*, lo que en este caso nos lleva a asignar la stereoquímica *cis* al compuesto mayoritario de la mezcla. De todas maneras, para poder validar una regla en este sentido necesitamos un mayor número de casos y corroborar esto con otros métodos. Por ello, decidimos realizar experimentos nOe a la mezcla de isómeros, para asignarlos con seguridad.

Así, al irradiar el singlete a 5.27 ppm (H₅) de la mezcla de **122d** (asignado previamente al compuesto *cis*) pudimos observar un incremento del 1% en el triplete a 3.33 ppm (H_{11a}) y uno del 2.9% en el tetraplete a 2.73 ppm (H₃). De manera congruente observamos que al irradiar el singlete a 4.86 ppm (previamente asignado al H₅ del epímero *trans*) no se apreció ninguna variación en el doblete a 3.68 ppm (H_{11a}), lo que confirma las asignaciones stereoquímicas basadas en los desplazamientos químicos

relativos de los esteroisómeros. Por tanto, observamos que en la síntesis de **122d** obtenemos de forma mayoritaria el diasteroisómero *cis*, el único caso en toda la serie estudiada (Tabla 15, entrada 5) y que debe ser atribuido a algún tipo de efecto director por parte del átomo de flúor en la aproximación del nitrógeno.

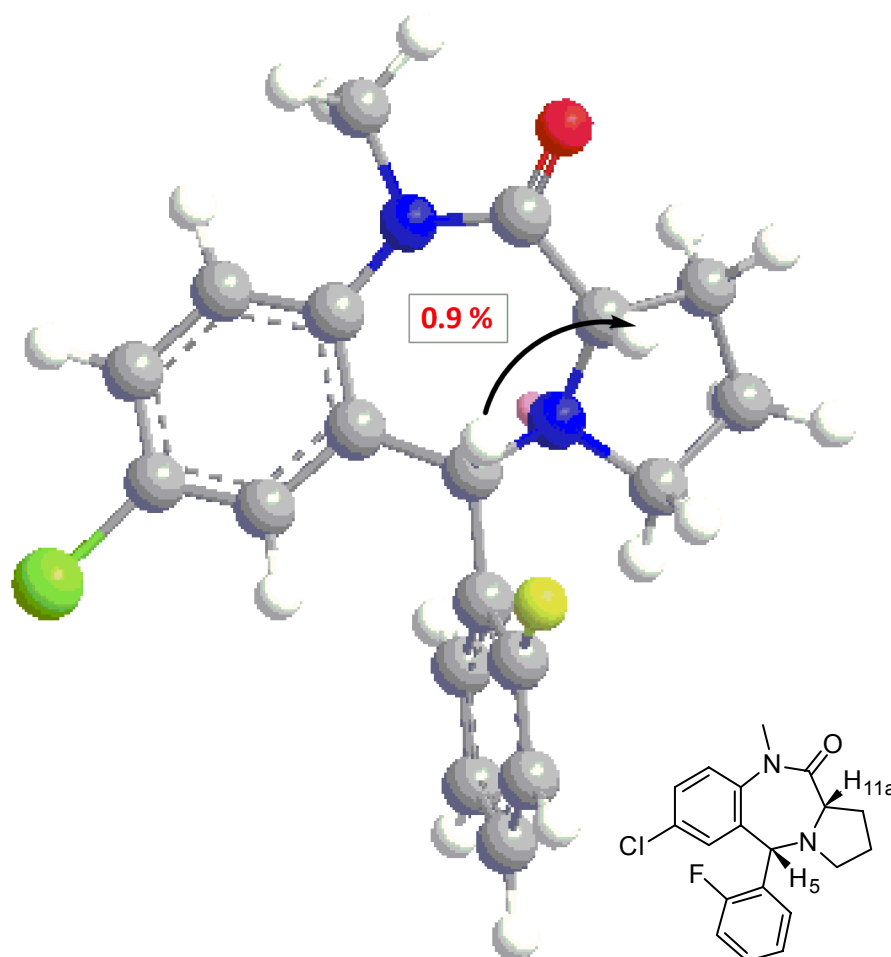


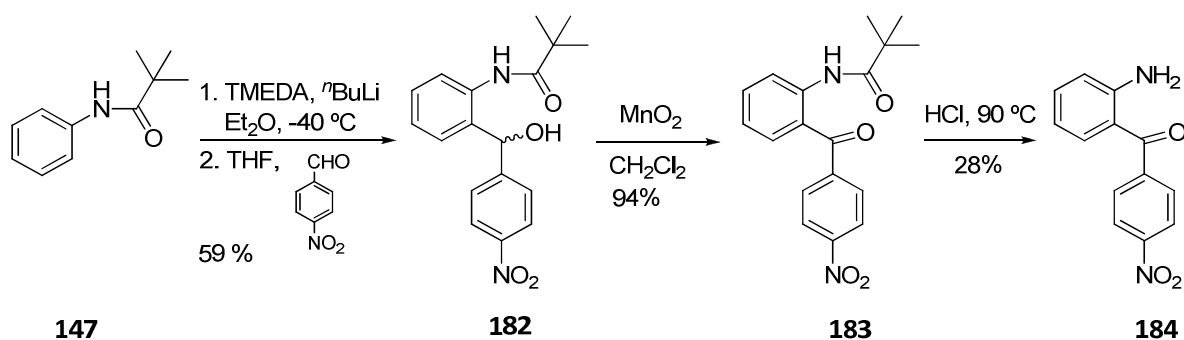
Figura 63. Conformación de mínima energía del isómero mayoritario de **122d**.

6.4.2. Arilo con sustituyente fuertemente aceptor.

Aproximación a la síntesis de la 10-metil-5-(4-nitrofenil)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11H-pirrololo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (**122f**).

Una vez obtenido el compuesto **122d** sustituido por dos aceptores débiles como son los halógenos, nos planteamos la sustitución en el anillo de C₅ por un grupo fuertemente aceptor, como es el grupo nitro, para estudiar el efecto que pueda tener en el proceso de ciclación.

Para ello, en primer lugar, como en el caso del derivado *p*-metoxilado, llevamos a cabo la síntesis de la benzofenona de partida **184** a partir de la anilina comercial **147**, en un proceso de 4 etapas, como se muestra en el esquema 48:



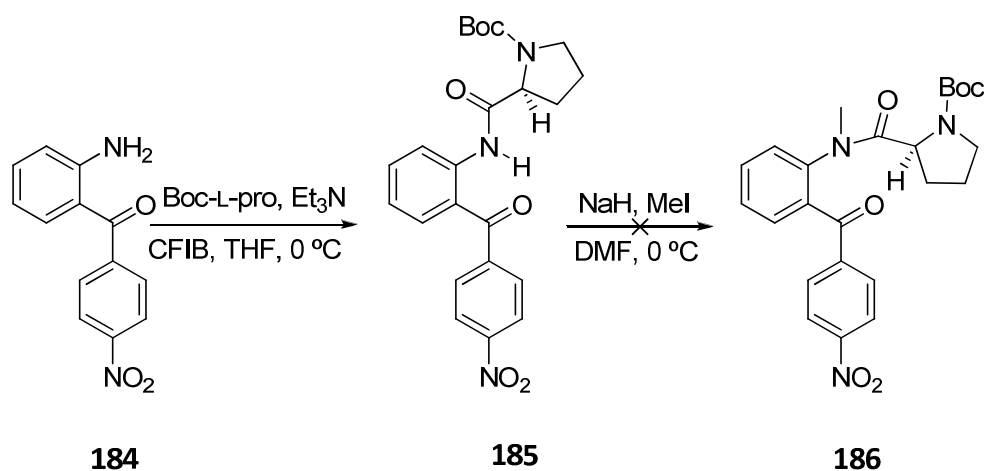
Esquema 48.

De esta manera se obtuvo la sustancia inicial **184** como un sólido naranja, cuyo espectro de ¹H-RMN se caracteriza por la presencia de un singlete ancho a 4.20 ppm para los protones de la amina, así como por las señales correspondientes a los 8 protones aromáticos entre 8.60 y 6.66 ppm. En el ¹³C-RMN destaca la presencia de un pico a 197.44 ppm para el carbonilo.

Una vez sintetizada la aminobenzofenona inicial, la tratamos con la Boc-L-prolina en las condiciones habituales, para obtener el producto de condensación **185** de manera cuantitativa. Cabe destacar la aparición de un singlete a 11.02 ppm para el protón de la amida, las señales características de la parte alifática de la prolina y los

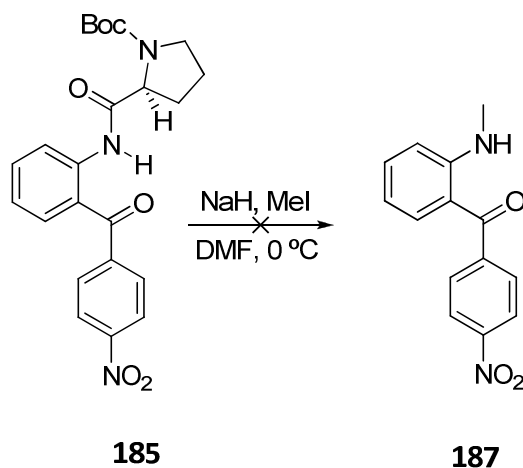
singletes anchos a 1.42 y 1.37 ppm para los nueve hidrógenos del grupo protector, desdoblamiento que se atribuye a la presencia de una mezcla de rotámeros del carbamato en una proporción (70:30), lo que se manifiesta por el ensanchamiento y desdoblamiento de algunas señales.

El siguiente paso fue la metilación de la amida secundaria mediante tratamiento de **185** con yoduro de metilo e hidruro sódico en DMF. Una vez elaborada la reacción pudimos comprobar que ésta no se había llevado a cabo de la manera esperada (esquema 49).



Esquema 49.

En el espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción pudimos observar la desaparición de las señales características de la prolina por lo que planteamos la ruptura del enlace amida con la eliminación de la unidad de Boc-L-prolina como una posible explicación. Una hipótesis que nos planteamos para explicar esta ruptura es que el grupo nitro, por su carácter fuertemente aceptor de carga, haya provocado una deslocalización de la nube π haciendo más lábil el enlace N-C produciendo la fácil ruptura del mismo.



Esquema 50.

Examinando el espectro de protón del crudo de reacción, observamos la presencia de un compuesto con una estructura compatible con **187**. De este espectro cabe destacar la existencia de un singlete a 3.72 ppm, lo que podemos atribuir al hidrógeno de la amina y de un singlete a 3.39 ppm para los tres hidrógenos del metilo, lo que parece confirmar la obtención de **187**. Por otra parte, también aparece un singlete a 11.12 ppm que correspondería al hidrógeno del grupo ácido, así como un singlete a 1.35 ppm para los tres metilos del grupo *Boc* de la prolina.

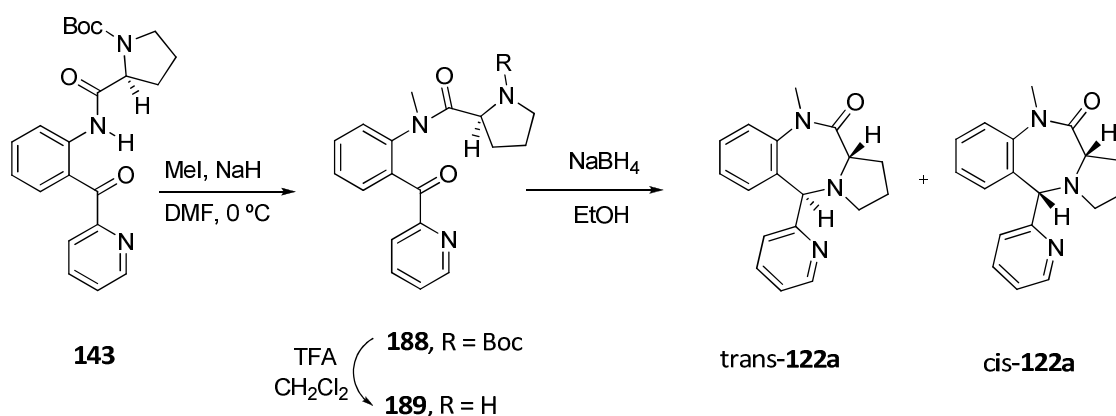
Por tanto, al no conseguir metilar el nitrógeno de la amida, decidimos descartar esta síntesis, concluyendo que no es un método válido para el caso de aquellos sistemas que presenten grupos fuertemente atractores de carga.

6.4.3. Sustituyente heteroaromático en C₅

6.4.3.1. Síntesis de la 10-metil-5-(piridin-2-il)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (**122a**).

Decidimos finalmente la sustitución del anillo de C₅ por un anillo heteroaromático aceptor de carga como la piridina. Así, en primer lugar, nos propusimos la obtención de la benzodiazepina **122a** en la que la piridina de C₅ está enlazada por su posición 2. Para ello, partimos de la amida secundaria **143** (ver preparación en esquemas 23 y 24, pp. 82-83) que se alquiló con yoduro de metilo

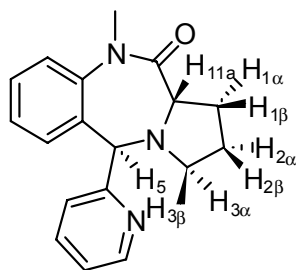
dando lugar a la amida terciaria **188** en un 95%. Posteriormente se desprotegió el nitrógeno pirrolidínico y se sometió **189** a las condiciones de ciclación, obteniéndose al cabo de 40 min. la benzodiazepinona **122a**, como una mezcla de los dos diastereoisómeros en una proporción (90:10). Una purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) permitió separar un isómero menos polar (10%) del otro más polar y mayoritario (83%).



Esquema 51.

Para la determinación de la configuración relativa de ambos isómeros, llevamos a cabo en primer lugar la asignación de las señales diagnóstico del espectro completo de RMN, mediante experimentos tanto monodimensionales de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y dept 135, como bidimensionales de correlación heteronuclear directa (HMQC) y de larga distancia (HMBC). Una vez realizados, se llevaron a cabo experimentos nOe para la asignación de dicha configuración relativa de los hidrógenos de las posiciones 5 y 11a de cada uno de los diastereoisómeros.

Tabla 13. Datos espectroscópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del isómero mayoritario de **122a**.



trans-**122a**

Posición	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
11a	61.28	3.76 (d, $J = 6.9$ Hz)
1	24.0	α : 2.46-2.38 (m) β : 1.92-1.77 (m)
2	23.40	α : 2.12-2.05 (m) β : 1.92-1.77 (m)
3	51.78	α : 2.46-2.38 (m) β : 2.91 (t, $J = 7.7$ Hz)
5	67.78	4.74 (s)
$\text{N}_{10}\text{-CH}_3$	34.88	3.49 (s)

Una vez asignadas las señales diagnóstico del espectro de protón para el isómero mayoritario de **122a**, se hizo la determinación estereoquímica mediante una serie de experimentos nOe en un espectrómetro de 500 MHz. Como se muestra en la figura 64, al irradiar el singlete a 4.74 ppm (H_5) se observó un incremento de 5.8% en el multiplete a 2.46-2.38 ppm ($\text{H}_{3\alpha}$); al irradiar el doblete a 3.76 ppm (H_{11a}) se produjo un incremento del 6.25% en el multiplete a 1.92-1.77 ppm ($\text{H}_{1\beta}$) y uno del 1.1% en el de 2.46-2.38 ppm ($\text{H}_{1\alpha}$); también al irradiar el triplete de 2.91 ppm ($\text{H}_{3\beta}$) se observó un incremento del 24.7% en su protón geminal a 2.46-2.38 ppm ($\text{H}_{3\alpha}$) y un incremento del

5.1% en la señal de 1.92-1.77 ppm ($H_{2\beta}$), el cual a su vez, produjo un incremento del 9.8% en su respectivo protón geminal a 2.12-2.05 ppm ($H_{2\alpha}$). Todos estos datos son compatibles con una distribución espacial relativa *trans* de los hidrógenos H_5 y H_{11a} según puede verse en el modelo (figura 64) correspondiente a la conformación de mínima energía (MM2) del isómero mayoritario de **122a**.

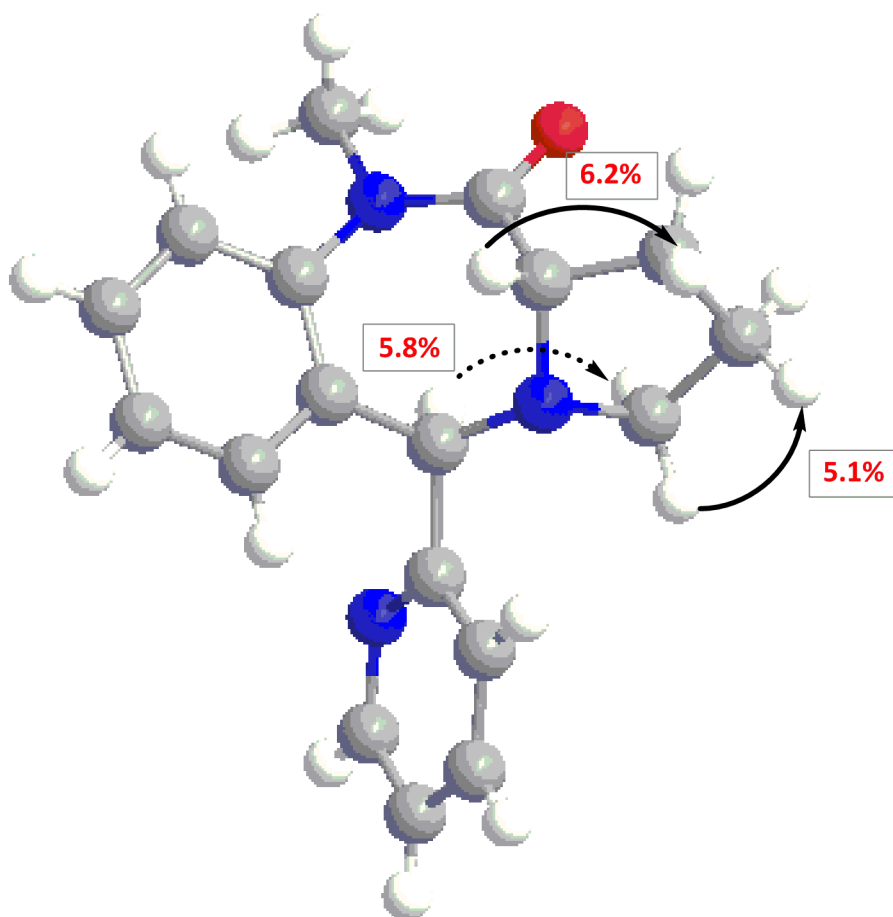


Figura 64. Conformación en estado sólido (Rayos-X) del isómero *trans*-**122a**.

Para certificar el que el diastereoisómero mayoritario es de configuración relativa *trans* se cristalizó en una mezcla de hexano/diclorometano y se sometió a una difracción de Rayos-X.

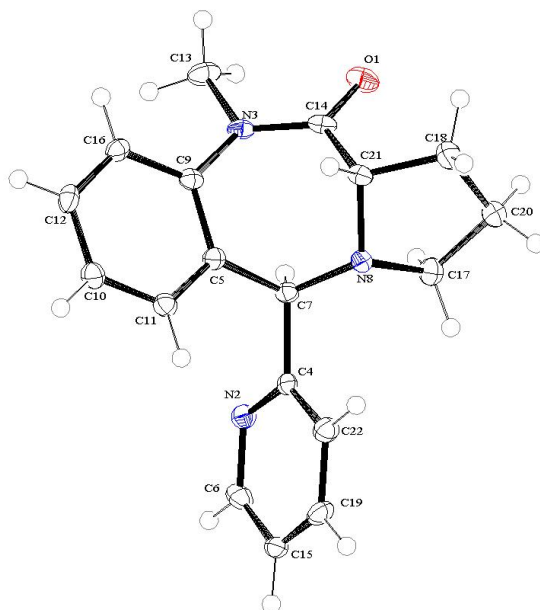
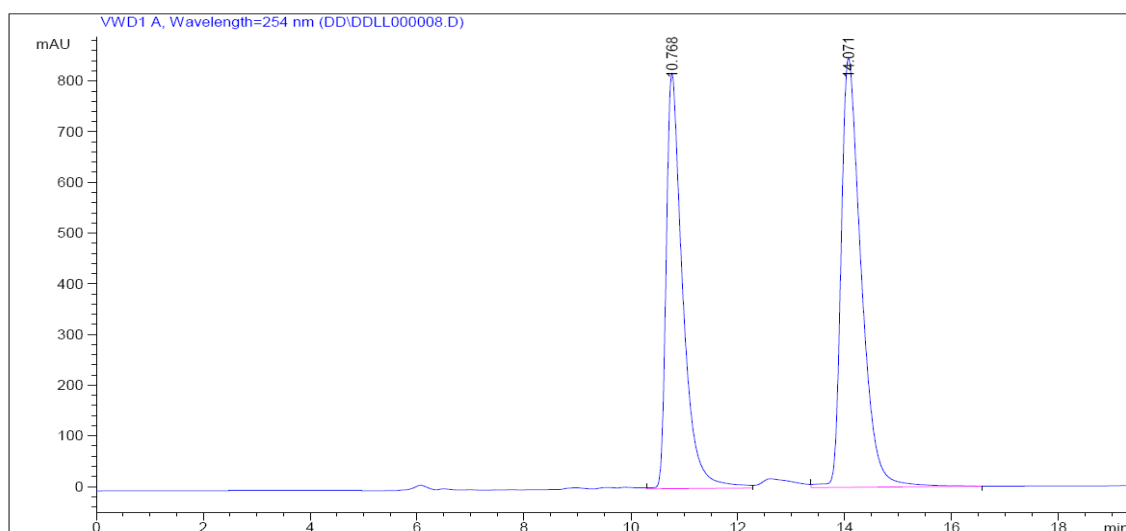


Figura 65. ORTEP del diastereoisómero mayoritario *trans*-**122a** (CCDC 748704).

En contra de lo esperado considerando los resultados obtenidos para el caso de *cis*-**118**, en este caso la celdilla unidad muestra un único enantiómero, lo cual sugiere que, o bien en este caso nuestro sistema no ha racemizado, o bien cristalizó uno de los enantiómeros por separado. Para comprobar esto, decidimos inyectar una disolución homogénea de *trans*-**122a** en un hplc provisto de una columna quiral, verificándose la existencia de los dos picos correspondientes a ambos enantiómeros de *trans*-**122a** por lo que, de nuevo, se ha producido la ciclación con racemización (figura 66). De igual manera, inyectamos el diastereoisómero *cis* en el hplc y certificamos que en este también se hallaban presentes los dos enantiómeros.

Cabe destacar, que de nuevo se cumple la regla de asignación de cada uno de los diastereoisómeros, que hemos establecido en base al desplazamiento químico de los protones H₅ de cada uno de ellos, siendo el diastereoisómero *trans* aquel cuya señal del protón H₅ sale a campo más alto en el espectro de ¹H-RMN.



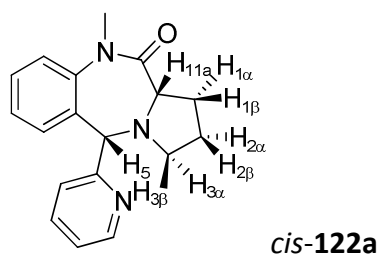
Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	10.768	VV	0.3132	1.76061e4	819.78967	44.3393
2	14.071	VB	0.3905	2.21016e4	846.60693	55.6607

Figura 66. Cromatograma de hplc del isómero *trans*-**122a**.

De la misma forma, también para el diastereoisómero *cis* se asignaron todas las señales diagnóstico del espectro completo de protón, empleando los mismos experimentos monodimensionales y bidimensionales de RMN que para el otro diastereoisómero.

Tabla 14. Datos espectroscópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto minoritario de **122a**.



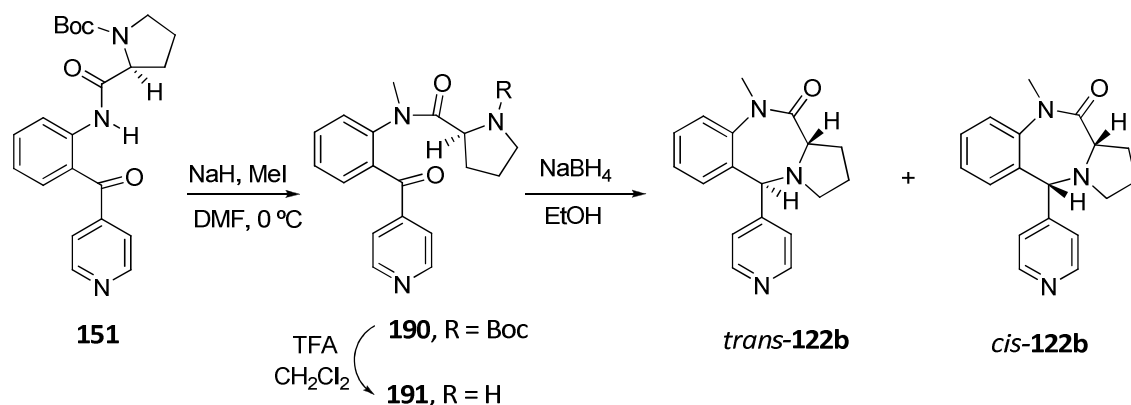
Posición	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
11a	59.46	3.17 (t, $J = 7.3$ Hz)
1	25.23	1.82-1.73 (m) 2.51-2.38 (m)
2	22.60	α : 2.73-1.97 (m) β : 1.82-1.73 (m)
3	53.89	α : 2.80-2.73 (m) β : 3.23 (td, $J = 8.1$ y 2.2 Hz)
5	70.19	5.10 (s)
$\text{N}_{10}\text{-CH}_3$	34.24	2.82 (s)

Podemos concluir por tanto, que se ha llevado a cabo la síntesis de la benzodiazepinona objetivo **122a**, como una mezcla de diastereoisómeros *trans* y *cis* (90:10), de manera eficaz, en una ruta sintética corta y en un 64% de rendimiento global para 5 etapas, si bien el proceso de ciclación final se produce con racemización.

6.4.3.2. Síntesis de la 10-metil-5-(piridin-4-il)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (**122b**).

Una vez obtenida la benzodiazepinona **122a** nos planteamos la obtención de un nuevo análogo, en el que el anillo heteroaromático de C₅ sería de nuevo una piridina, pero ésta enlazada por la posición 4.

Procedimos por tanto de manera análoga a la ya descrita. Partimos para ello, de la amida secundaria **151** (ver preparación en los esquemas 27 y 28, pág. 86) que metilamos mediante el procedimiento habitual, obteniendo así la amida terciaria **190** en un 47% de rendimiento. Ésta se desprotegió mediante tratamiento con TFA en diclorometano y el crudo de reacción se sometió a las condiciones de ciclodeshidratación (NaBH₄ en etanol a temperatura ambiente) para dar lugar a la benzodiazepina **122b**. Esta nueva benzodiazepina fue obtenida, tras su purificación en columna cromatográfica, como una mezcla de los dos diastereoisómeros en una proporción (95:5).



Esquema 52.

Los dos diastereoisómeros fueron fácilmente identificables en el espectro de protón debido a la presencia de dos singletes a 4.53 y 4.93 ppm para los hidrógenos H₅. Siguiendo la regla de asignación que hemos establecido en base al desplazamiento químico de H₅, el *cis* sería aquel cuya señal aparece a 4.93 ppm y el *trans* el otro. En el espectro de masas de ionización química, se identificó fácilmente el ion molecular [M + H]⁺ para m/z = 294 (100%).

Para certificar la correcta asignación de las configuraciones, realizamos experimentos de nOe a la mezcla de diastereoisómeros. Observamos que al irradiar el singlete a 4.93 ppm (al que le hemos asignado la configuración *cis* por su desplazamiento) se produjo un incremento del 0.8% en el triplete a 3.2 ppm (H_{11a}). Sin embargo al irradiar el singlete a 4.53 ppm (asignado previamente al isómero *trans*) observamos que no se producía ningún incremento en el doblete a 3.71 ppm (H_{11a}), lo que es compatible con las asignaciones previas realizadas en base al desplazamiento químico.

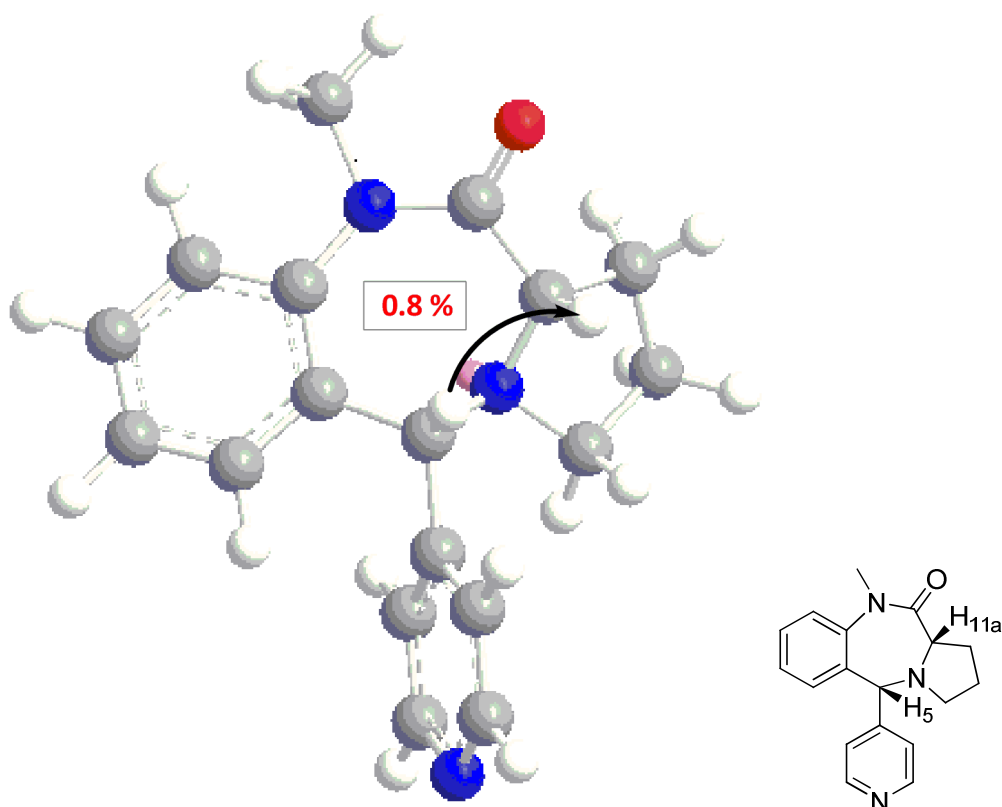


Figura 67. Conformación de mínima energía (MM2) para el isómero *cis*-122b.

A la vista de los resultados, en lo referente a la síntesis de las pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepinonas, podemos sacar varias conclusiones:

- Se ha demostrado el mayor peso que tiene el factor geométrico, respecto al electrónico, en el proceso de ciclodeshidratación. Esto se ha certificado al observar que independientemente del tipo de sustituyentes que soporte el sistema, con su consecuente estabilización o desestabilización del carbocatión intermedio correspondiente, éste cicla en condiciones suaves (NaBH_4 , EtOH, t.a.) si el nitrógeno del enlace amida está alquilado, ya que es conocido – en contra de los que sucede en el caso de las amidas secundarias que exclusivamente adoptan la conformación *Z* - que las amidas terciarias pueden adoptar la conformación *E* favorable a la ciclación (Tabla 15, entradas 2-6).
- En contraposición, el que la amida secundaria esté mayoritariamente en su conformación *Z* menos favorable a la ciclación, provoca que para formar el ciclo de 7 miembros sea preciso someter al sistema a condiciones drásticas de reacción (DCB, 180 °C), lo que reduce la posibilidad de variabilidad de los sustratos, ya que bajo estas condiciones sufren descomposición fácilmente (Tabla 15, entrada 1).
- Sin embargo, el compuesto pentacíclico **116** no necesita de estas condiciones drásticas para su formación, sino que se obtiene en una ciclación en condiciones suaves de reacción aunque con tiempos largos (AcOH, t.a., 3 días), lo que se atribuye a la estabilización extra del carbocatión xantilio.

Los datos más relevantes y significativos en cuanto a la síntesis de las 5-fenilpirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepinonas **117**, **118** y **122a-e**, se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 15. Resumen de la síntesis de las 5-fenilpirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepinonas **117**, **118** y **122a-e**.

Entrada	Amida inicial	X	Y	Z	condiciones	Producto (% rdt)	Proporción <i>trans/cis</i> ^c	ee (%) ^d
1	136	CH	CH	CH	DCB, 180 °C, 3.5 h	117 (86%) ^a	50/50	> 99
2	174	CH	CH	CH	NaBH ₄ , EtOH, t.a., 10 min	118 (63%) ^b	75/25	0
3	189	CH	N	CH	NaBH ₄ , EtOH, t.a., 40 min	122a (93%) ^b	90/10	11
4	191	CH	CH	N	NaBH ₄ , EtOH, t.a., 20 min	122b (62%) ^a	95/05	2
5	181	CCl	CF	CH	NaBH ₄ , EtOH, t.a., 10 min	122d (53%) ^a	30/70	4
6	179	CH	CH	COMe	NaBH ₄ , EtOH, t.a., 10 min	122e (68%) ^a	80/20	1

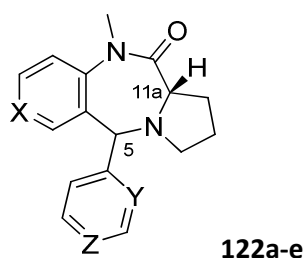
^{a)} Rendimiento de la mezcla no separada de los isómeros *cis* y *trans*. ^{b)} Rendimiento combinado después de la separación de los isómeros *cis* y *trans*. ^{c)} En todos los casos, la proporción entre los diastereoisómeros *trans/cis* fue determinado por la integración de las señales bien resueltas del espectro de protón del crudo de reacción, seguida de su identificación por rayos-X y experimentos de nOe. ^{d)} Exceso enantiomérico determinado por hplc quiral.

En vista de los datos RMN obtenidos para este grupo de 10-metil-5-arilpirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepinonas podemos establecer unas reglas empíricas para la identificación de cada uno de los diastereoisómeros de las benzodiazepinonas (Tabla 16):

- En todas las benzodiazepinonas **118** y **122** estudiadas, el singlete de H₅ del isómero *trans* resuena a campo más alto (4.86-4.93 ppm) que el correspondiente H₅ del isómero *cis* (5.27-4.93 ppm).
- La señal para el protón H_{11a} siempre es un doblete en el caso de los isómeros *trans*, y un triplete en el caso de los diastereoisómeros *cis*, lo que resulta útil a la hora de la asignación de la configuración relativa.
- El singlete correspondiente al NMe resuena a campo más bajo (3.47-3.51 ppm) en el caso de los isómeros *trans* que en los diastereoisómeros *cis* (2.73-2.97 ppm).

Estos datos los resumimos de forma gráfica en la siguiente tabla:

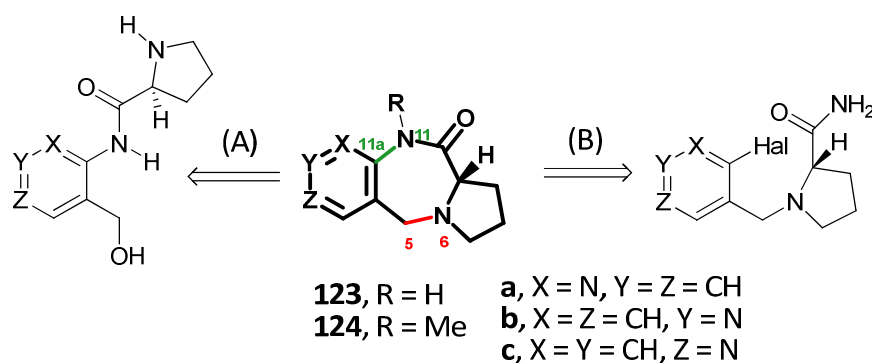
Tabla 16. Datos de RMN más significativos de las metilbenzodiazepinonas **112a-e**.



Comp.	X	Y	Z	H ₅ <i>cis</i> δ/ppm	H ₅ <i>trans</i> δ/ppm	H _{11a} <i>cis</i> δ/ppm J/Hz	H _{11a} <i>trans</i> δ/ppm J/Hz	NMe <i>cis</i> δ/ppm	NMe <i>trans</i> δ/ppm
118	CH	CH	CH	5.02	4.53	3.14 (t)	3.69 (d)	2.81	3.48
122a	CH	N	CH	5.10	4.74	3.17 (t) J = 7.3	3.76 (d) J = 6.8	2.82	3.50
122b	CH	CH	N	4.93	4.53	3.24 (t) J = 7.0	3.71 (d) J = 6.8	2.73	3.51
122d	CCl	CF	CH	5.27	4.86	3.33 (t) J = 7.0	3.68 (d) J = 6.7	2.97	3.47
122e	CH	CH	OMe	4.96	4.48	3.12 (t) J = 7.2	3.70 (d) J = 5.9	2.85	3.50

II. Síntesis de pirido[e]pirrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepinas

Para la síntesis de las pirrolo[1,4]diazepinonas fusionadas al núcleo de piridina **123** y **124** hemos planteado dos posibles estrategias sintéticas. En la primera (Ruta A), el paso clave lo constituiría la formación del enlace N₆-C₅ después de la introducción de la Boc-L-prolina en una 2-, 3- ó 4-aminopiridina en un proceso análogo al descrito en la sección anterior. En la segunda (Ruta B), los enlaces se formarían en orden inverso, siendo el paso clave el de formación del enlace N₁₁-C_{11a} mediante una reacción de N-arilación intramolecular para la formación del ciclo de 7 miembros, habiendo sido introducido el aminoácido previamente mediante una N-alquilación.

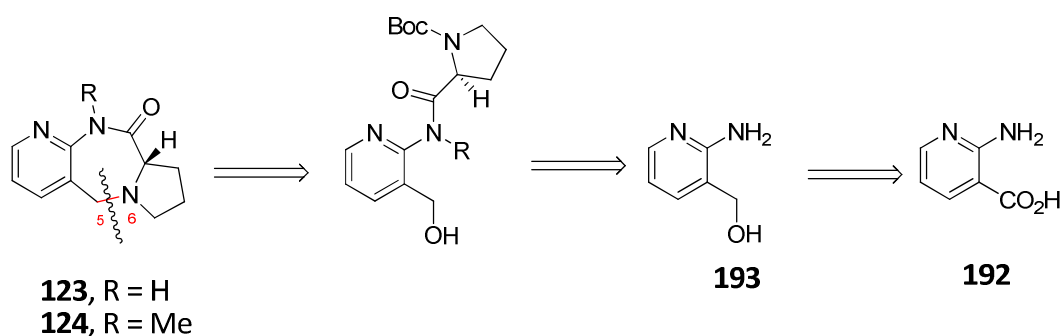


Esquema 53.

1. Síntesis de la (9a*S*)-5,7,8,9a,11-hexahidro-10*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-ona (**123a**).

1.1. Ciclación mediante la formación del enlace C₅-N₆ (ruta "A")

La primera de las estrategias se basa en el cierre del anillo mediante la formación del enlace N₆-C₅ (esquema 54), y sería totalmente análoga a la empleada en la síntesis de la benzodiazepinona **117** descrita en la sección I (esquema 14, pág. 65).



Esquema 54.

Esta ruta comienza con la introducción de la unidad de prolina mediante una acilación del (2-aminopiridin-3-yl)metanol **193**, el cual sería accesible a partir del ácido 2-aminonicotínico (**192**) disponible comercialmente. Para la reducción de éste al aminoalcohol los procedimientos descritos en la bibliografía constan de dos pasos: conversión del ácido en un éster o en cloruro de ácido y reducción de éste al alcohol.¹⁰⁰ Para evitar alargar la síntesis innecesariamente, decidimos hacer un estudio de este proceso de reducción para optimizarlo y llevarlo a cabo de una manera más expedita.

Por ello, comenzamos por estudiar la reacción de reducción del ácido 2-aminonicotínico (**192**) con LiAlH_4 en THF variando la temperatura y la cantidad de agente reductor empleado.¹⁰¹ En un primer ensayo llevamos a cabo la reacción a 0 °C y con 100 mol% de hidruro,¹⁰² sin observar ninguna variación en la sustancia de partida al cabo de 4.5 h (entrada 1, tabla 17); por ello, decidimos aumentar la cantidad de hidruro empleado a 200 mol%,⁹¹ en las mismas condiciones de tiempo y temperatura, pero en este caso tampoco evolucionó la sustancia inicial (entrada 2, tabla 17). A la vista de estos resultados decidimos ensayar la reacción a temperatura ambiente y aumentar simultáneamente la cantidad de hidruro a 300 mol%, obteniendo el aminoalcohol deseado en un 31% de rendimiento (entrada 3, tabla 17). En un ulterior experimento, un aumento drástico de la cantidad de hidruro de litio y aluminio hasta

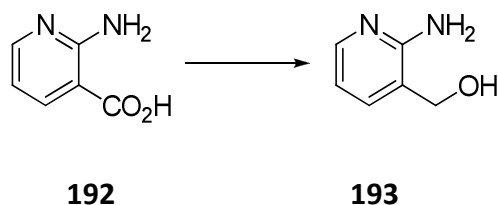
¹⁰⁰ Collman, J. P.; Decréau, R. A.; Constanzo, S. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1033-1036.

¹⁰¹ Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Downey, C. W. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3009-3012.

¹⁰² Zhang, Ch-X.; Ge, Z-M.; Chen, T-M.; Li, R-T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2013-2016.

los 1000 mol%, manteniendo la temperatura ambiente, dio el aminoalcohol **193** en un 88% de rendimiento (entrada 4, tabla 17).¹⁰³

Tabla 17. Condiciones de reducción del ácido 2-aminonicotínico (**192**).



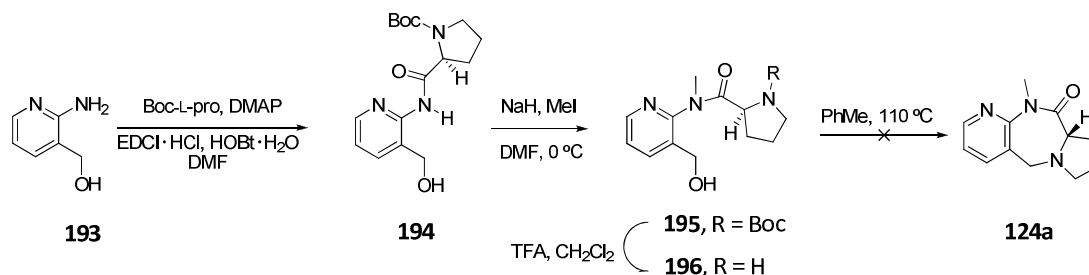
Entrada	mol de LiAlH ₄ (%)	Temperatura/°C	Tiempo/h	Resultado
1	100	0	4.5	s.p.
2	200	0	4.5	s.p.
3	300	t.a.	24	193 (31 %)
4	1000	t.a.	15.5	193 (88%)

En el espectro de ¹H-RMN cabe destacar como señal más característica de este aminoalcohol **193** el singlete a 4.58 ppm correspondiente a los protones metilénicos, y la correspondiente señal en el espectro de ¹³C-RMN a 62.52 ppm. En el espectro de masas de ionización química aparece un pico a m/z = 125 (77%) que corresponde al ión [M + H]⁺.

A continuación, para la formación de la amida **194**, decidimos emplear como agente activante el hidrocloreuro de la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI·HCl) cuya urea derivada es parcialmente soluble en H₂O. El tratamiento de una disolución de Boc-L-pro (1.2 equiv), DMAP (0.08 equiv), hidroxibenzotriazol hidratado (HOBt·H₂O, 1.2 equiv) y EDCI·HCl (1.2 equiv) en DMF (3 mL) con una disolución del

¹⁰³ En el momento en el que se desarrolló este estudio, los procedimientos existentes constaban de los dos pasos mencionados más arriba. Posteriormente, en el año 2008, se publicó un método semejante al nuestro: Thomas, A. A.; Le Huerou, Y.; De Meese, J.; Gunawardana, I.; Kaplan, T.; Romoff, T. T.; Gonzales, S. S.; Condroski, K.; Boyd, S. A.; Ballard, J.; Bernat, B.; DeWolf, W.; Han, M.; Lee, P.; Lemieux, C.; Pedersen, R.; Pheneger, J.; Poch, G.; Smith, D.; Sullivan, F.; Weiler, S.; Wright, S. K.; Lin, J.; Brandhubera, B.; Vigers, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 2206-2210.

aminoalcohol **193** (1 equiv) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente,¹⁰⁴ produjo el producto de condensación **194** en un 67% de rendimiento (esquema 55).



Esquema 55.

En el espectro de ¹H-RMN se apreció el ensanchamiento y desdoblamiento de algunas señales en una proporción (45:55), indicativo de la presencia de rotámeros del carbamato. Cabe destacar la presencia, para cada uno de los rotámeros presentes, de dos singletes a 1.45 y 1.30 ppm para los nueve hidrógenos del *Boc*, así como los dos dobletes a 4.32 y 4.25 ppm para el hidrógeno en α de la prolina. En el espectro de ¹³C-RMN son significativas las señales a 157.74 y 157.54 ppm para el carbonilo del carbamato, así como las señales a 173.41 y 173.15 ppm para el carbonilo de la amida secundaria.

Teniendo en cuenta que una amida secundaria existe casi exclusivamente en su conformero *Z* desfavorable para la ciclación, nos planteamos la alquilación del nitrógeno de la amida secundaria, al objeto de tener una mayor población de moléculas en la conformación *E* más favorable para la ciclación, tal y como hemos descrito en las series precedentes (pág. 113 y ss). Para ello, empleamos las condiciones típicas de metilación descritas en la bibliografía, en las que se emplea el yoduro de metilo como agente alquilante (esquema 55).

Las señales más características del espectro de ¹H-RMN para este compuesto **195** son los tres singletes a 3.03, 3.02 y 3.0 ppm correspondientes a los 3 hidrógenos del metilo. Como en casos semejantes, este desdoblamiento en algunas de las señales indica la presencia de una mezcla de rotámeros en la amida terciaria en una

¹⁰⁴ Tian, X.; Field, T.; Mazur, A. W.; Ebetino, F. H.; Wos, J. A.; Crossdoersen, D.; Pinney, B. B.; Sheldon, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2819-2823.

proporción (50:50), coexistente con el desdoblamiento debido a los rotámeros del carbamato.

El paso siguiente consistía en un tratamiento ácido con un doble objetivo: llevar a cabo la eliminación del *Boc* y favorecer, en esas condiciones ácidas, que se diese *in situ* el ataque nucleófilo por parte del nitrógeno pirrolidínico al carbono metilénico, con la pérdida de una molécula de H₂O, y así obtener el ciclo de 7 eslabones.

Así, tratamos la carboxamida **195** con TFA en diclorometano durante 30 minutos a temperatura ambiente. Pero, en contra de lo esperado, observamos que no ocurría la ciclación, y que el producto desprotegido descomponía durante su purificación, ya que por tratarse de un compuesto muy polar, permanece mucho tiempo retenido en la fase estacionaria de la columna cromatográfica, dando lugar a reacciones secundarias no deseadas.

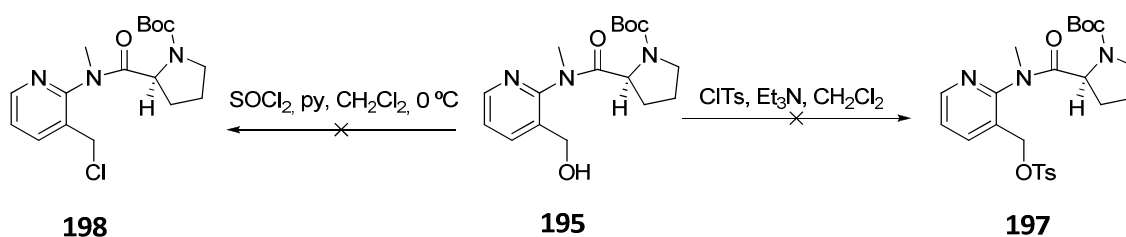
Por este motivo, nos planteamos solventar este obstáculo ensayando la ciclación sobre el crudo de esta reacción para así obtener, a partir del compuesto protegido **195**, el compuesto ciclado en un proceso de dos pasos. Así, tratamos de nuevo el compuesto **195** con ácido trifluoroacético en diclorometano para la eliminación del *Boc*, y el crudo de reacción lo disolvimos en tolueno y lo dejamos en agitación a 110 °C para favorecer un proceso de ciclodeshidratación térmica, que no se llevó a cabo de manera efectiva ya que al cabo de 24 h sólo se pudo apreciar la descomposición del producto de partida (esquema 55).

Al objeto de reducir la polaridad del sustrato **196** decidimos sustituir el hidroxilo por un grupo menos polar que, a la vez, fuese mejor grupo saliente para una posterior sustitución nucleófila para la formación del ciclo. Para evitar la sustitución en el átomo de nitrógeno pirrolidínico, llevamos a cabo estas reacciones en el sustrato protegido **195**.

En un primer ensayo, probamos a sustituir el hidroxilo por un grupo como el tosilo, tratando el compuesto **195** con cloruro de tosilo y trietilamina en

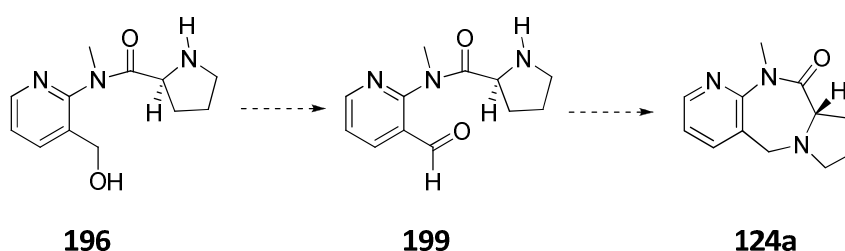
diclorometano.¹⁰⁵ Sin embargo al cabo de 24 h se observaron productos de descomposición de la sustancia inicial **195** (esquema 56).

En un segundo intento, tratamos de sustituir el hidroxilo por un átomo de cloro haciendo reaccionar el compuesto **195** con cloruro de tionilo y piridina en diclorometano.⁹³ Sin embargo, al cabo de varios días no observamos ninguna variación en la sustancia inicial (esquema 56).



Esquema 56.

Otra posibilidad que consideramos para llevar a cabo la ciclación del compuesto **196**, fue la de oxidar el hidroxilo a aldehído mediante el tratamiento con dióxido de manganeso y recurrir a una N-alquilación reductora entre el aldehído y la amina secundaria para la ciclación, como se muestra en el esquema 57. Sin embargo, cuando se trató el compuesto **196** con dióxido de manganeso en diclorometano no se observó evolución del sustrato de partida.

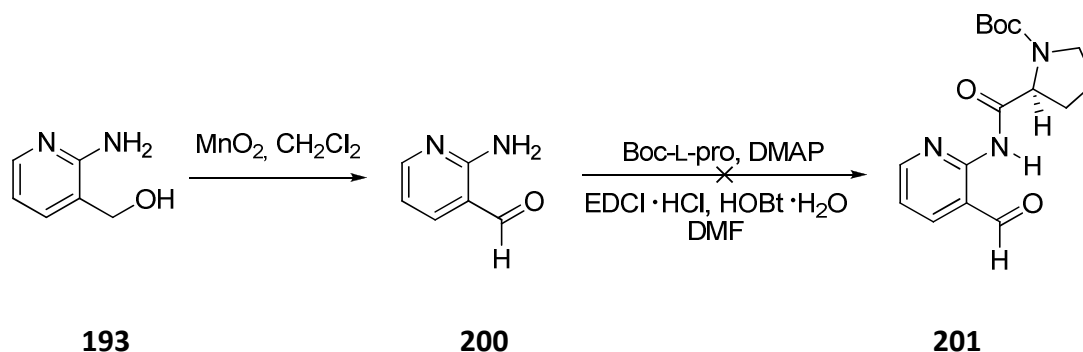


Esquema 57.

Ya que no fue posible oxidar el hidroxilo bencílico del amidoalcohol **196**, pensamos en llevarlo oxidado desde el principio de la síntesis; es decir, oxidar el

¹⁰⁵ Saito, N.; Seki, R.; Kameyama, N.; Sugimoto, R.; Kubo, A. *Chem. and Pharm. Bull.* **2003**, 52, 821-831.

aminoalcohol inicial **193** a aldehído y después introducir el aminoácido en el nitrógeno de la posición 2 del anillo de piridina (esquema 58).



Esquema 58.

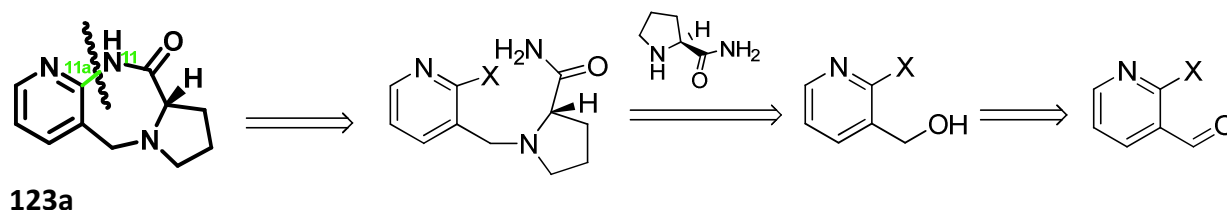
El compuesto **200** se obtuvo de esta manera en forma de un sólido amarillo y en un excelente rendimiento del 85%. En el espectro de ^1H -RMN fue fácilmente identificable por la desaparición del singlete a 4.58 ppm del metileno bencílico y por la aparición de una señal a 9.86 ppm para el protón del aldehído.

El paso siguiente sería entonces, la introducción de la Boc-L-prolina mediante la formación de un enlace de amida entre el ácido carboxílico del aminoácido y el grupo amino del compuesto **200**. Para esto, probamos con las condiciones ya descritas en las que se emplea la EDCI·HCl como agente activante para la condensación (esquema 58), pero no observamos evolución en esas condiciones, lo que atribuimos a la reducida nucleofilia que presenta el nitrógeno de la amina primaria por la presencia del carbonilo contiguo.

Finalmente, a la vista de los resultados, decidimos investigar la síntesis de la pirrolopiridodiazepinona **123a** a través de la estrategia sintética alternativa en la que abordaríamos la formación de los enlaces C-N en orden inverso.

1.2. Ciclación mediante la formación del enlace C_{11a}-N₁₁ (ruta “B”).

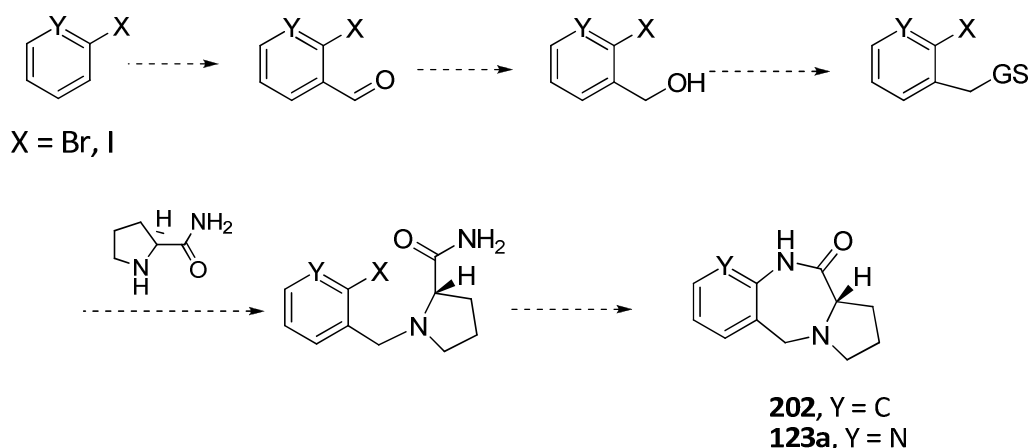
En este caso, para la síntesis del compuesto objetivo **123a** formaríamos en primer lugar el enlace C₅-N₆ mediante una N-alquilación, y el paso clave lo constituiría el cierre del anillo mediante una amidación intramolecular, según se muestra en el esquema retrosintético siguiente:



Esquema 59.

Para la optimización y verificación de esta estrategia sintética, iniciamos el estudio con el empleo de un modelo consistente en la síntesis del mismo núcleo pirrolodiazepínico pero fusionado a un anillo bencénico, como es el caso de la benzodiazepinona **202**.

En dicha estrategia, en ambos casos, el paso clave consiste en el cierre final del ciclo a través de la formación de un enlace C-N mediante una reacción de N-arilación intramolecular de una amida, como se muestra en el esquema general 60. Esta ruta se inicia partir de un aldehído que es reducido al correspondiente haloalcohol, para la posterior sustitución del grupo hidroxilo por un buen grupo saliente y favorecer así la sustitución nucleófila en este centro por reacción con L-prolinamida. Una vez introducida ésta, ya sólo quedaría ciclar mediante una reacción de N-arilación, obteniéndose las pirrolodiazepinonas objetivo **202** y **124a** en una secuencia corta de reacciones, tanto para el análogo bencénico, como para el caso del análogo con piridina.



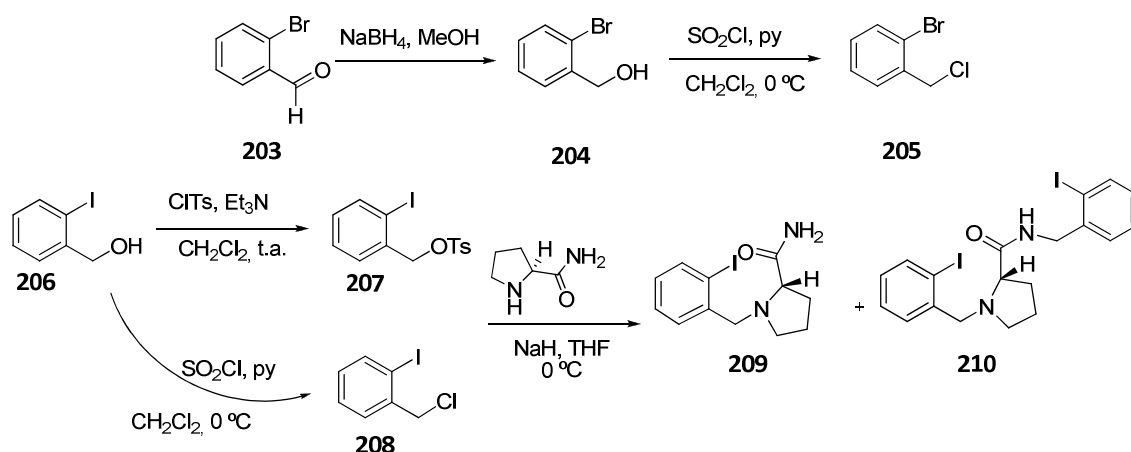
Esquema 60

1.2.1. Aproximación a la síntesis del análogo bencénico **202**.

Para la obtención de la 1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (**202**) seguimos la estrategia planteada en el esquema anterior. Para esto, llevamos a cabo la síntesis paralelamente con dos compuestos halogenados, que presentan o bien un átomo de yodo o uno de bromo en el anillo bencénico.

Así, en el caso del derivado bromado, partimos del 2-bromobenzaldehído (**203**) que se redujo mediante el tratamiento con borohidruro sódico en metanol al correspondiente (2-bromofenil)metanol (**204**), que mostró en el RMN de protón un singlete a 4.69 ppm para los dos hidrógenos bencílicos.

A continuación se llevó a cabo la activación del grupo hidroxilo. Así, partiendo de los alcoholes 2-halobencílicos **204** y **206**, se transformó el hidroxilo en un buen grupo saliente mediante una tosilación,¹⁰⁵ para el caso del derivado yodado (**207**), y una halogenación con SOCl_2 en ambos (**205** y **208**) (esquema 61).



Esquema 61

La siguiente etapa consistió en la introducción de la L-prolinamida en la posición deseada mediante una reacción de N-bencilación. Para ello, ambos derivados yodados **207** y **208** se trataron con L-prolinamida en tetrahidrofurano a 0 °C en presencia de hidruro sódico (esquema 61).¹⁰⁶

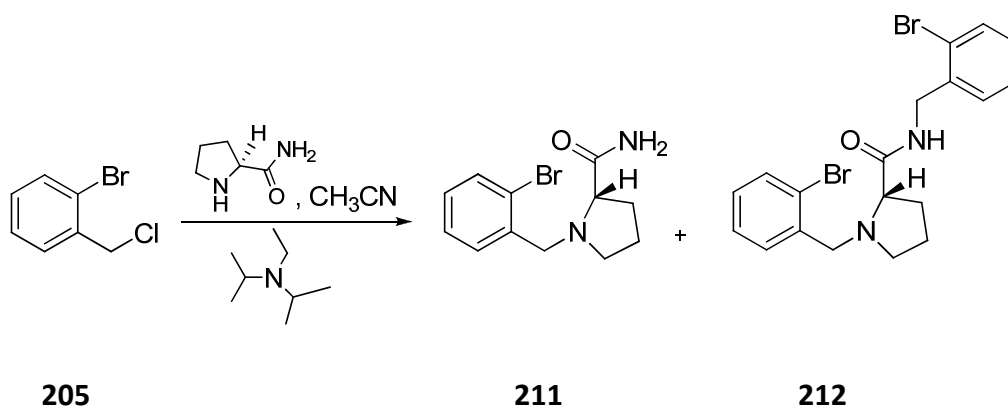
Partiendo de la sustancia tosilada **207**, al cabo de 7 horas se observó la obtención de una mezcla de productos. Su separación mediante una cromatografía en columna proporcionó el producto **209** (45%) y el producto secundario **210** (9%). En el caso de la amida **209**, su espectro de masas presenta el ión molecular esperado a $m/z = 331$ ($[M + H]^+$, 100%) y el ^1H -RMN muestra como señales más características dos singletes anchos a 7.29 y 5.44 ppm para los dos protones de la amida, el típico sistema AB con sendos dobletes a 3.81 y 3.75 ppm ($^2J = 13.4$ Hz) para los protones del metileno bencílico, el doble doblete a 3.23 ppm del protón en α de la prolina y los diversos multipletes comprendidos entre 3.14 y 1.71 ppm correspondientes a los protones metilénicos de la unidad de pirrolidina. En el ^{13}C -RMN cabe destacar la presencia de la señal a 177.84 ppm del carbonilo, otra a 100.34 ppm para el carbono yodado y la señal a 54.65 ppm del metileno bencílico. En la segunda de las fracciones de la columna se obtuvo el compuesto **210** que fue fácilmente identificable por el aumento de las señales aromáticas en el espectro de protón, así como por la presencia de las señales

¹⁰⁶ (a) Doddi, V. R.; Kokatla, H. P.; Pal, A. P. J.; Basak, R. K.; Vankar, Y. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5731–5739; (b) Alam, M. A.; Kumar, A.; Vankar, Y. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4972–4980.

para cada uno de los metilenos bencílicos: dos dobles dobletes a 4.36 y 4.17 ppm para el primero de ellos, y un singlete a 3.75 ppm para el segundo.

Cuando se trató el sistema dihalogenado **208** en las condiciones anteriores, se obtuvo el compuesto de *N*-bencilación deseado **209** en un 60% de rendimiento.

Para la preparación del análogo bromado **211** tratamos la L-prolinamida con el cloruro **205**, empleando una base más débil al objeto de evitar la formación del producto secundario **212**, resultante de la ulterior bencilación de la amida. Para esto empleamos unas condiciones descritas en la bibliografía en las que se emplea la base de Hünig (esquema 62).¹⁰⁷



Esquema 62

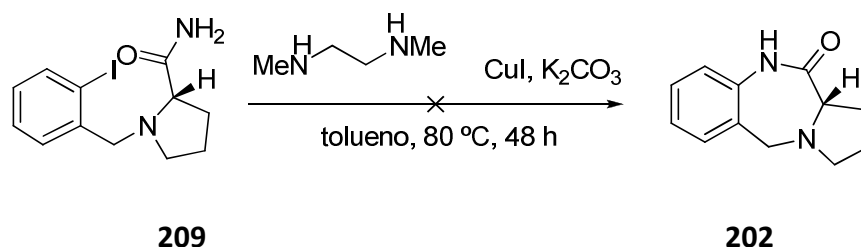
Sin embargo, en contra de lo esperado, se obtuvo únicamente (66% de rendimiento) el compuesto **212**, el cual fue fácilmente identificable debido al sistema AB con los dos dobletes a 3.88 y 3.74 ppm ($^2J = 13.2$ Hz) para uno de los metilenos bencílicos y a los 8 protones aromáticos. En el ^{13}C -RMN cabe destacar la presencia de 5 señales metilénicas en el dept 135. Los datos de espectrometría de masas, tanto de baja como de alta resolución, confirmaron la presencia de este compuesto.

Finalmente, investigamos la reacción de ciclación del compuesto **209** mediante una reacción de *N*-Arlación,¹⁰⁸ que se llevó a cabo en las condiciones de Buchwald por calentamiento en tolueno a 80 °C, empleando catálisis de cobre y *N*¹,*N*²-dimetiletano-

¹⁰⁷ Moore, J. L.; Taylor, S. M.; Soloshonok, V. A. *Arkivoc*, **2005**, (vi), 287-292.

¹⁰⁸ Buchwald, S. L.; Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7727-7729.

1,2-diamina como ligando. Al cabo de 48 h se elaboró la reacción y se obtuvo una mezcla difícil de identificar por ^1H -RMN en la que no se observan las señales esperadas para el producto ciclado (esquema 63). Por ello decidimos abandonar este modelo y centrarnos en la síntesis de nuestro compuesto objetivo **123a**, con la expectativa de que la N-arilación sería más factible en el derivado piridínico.



Esquema 63.

1.2.2. Síntesis de la (9a*S*)-5,7,8,9,9*a*,11-hexahidro-10*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-ona (**123a**).

Por tanto, decidimos entonces aplicar la estrategia diseñada a nuestro sistema piridínico, con la esperanza de que en éste funcione mejor debido a la activación de la posición en α al nitrógeno en la piridina.

1.2.2.1. Preparación de los precursores **219** y **221**.

De nuevo, desarrollamos de manera simultánea la síntesis para los casos en los que la piridina está sustituida en la posición 2 por dos halógenos distintos. En esta aproximación descartamos la piridina sustituida por un átomo de yodo por la elevada labilidad del enlace C-I, y decidimos ensayarla con sistemas sustituidos por un átomo de cloro o por un bromo, para poder establecer una comparación entre ambos ejemplos, ya que ambos presentan tanto una ventaja como una desventaja en esta síntesis que vamos a analizar. En el primer caso la ventaja consiste en que el 2-cloropiridincarbaldéhidico es comercial, lo que acorta en un paso la síntesis, pero la desventaja se presenta en el paso final de N-arilación, para la que el cloro sabemos, por el análisis de la bibliografía existente, es menos reactivo. En el segundo caso, la desventaja consiste en la necesidad de sintetizar el bromopiridincarbaldéhidico a partir de la 2-bromopiridina comercial a través de una formilación, lo que incrementa en un

paso la síntesis. Por otro lado, presenta la ventaja de que el bromo reacciona más fácil y eficazmente en las reacciones de N-arilación. Lo que nos planteamos, por tanto, es el establecer una comparativa de la misma estrategia para ambos casos, y ver cual resulta ser más efectiva en términos globales.

En el caso del bromo derivado, el primer paso consistió en la preparación del aldehído de partida. Para la obtención de este compuesto se siguió el procedimiento descrito por Thal,¹⁰⁹ que consiste en llevar a cabo una litiación en *orto* de la 2-bromopiridina por tratamiento de ésta con LDA en THF a -78 °C, seguido de la formilación con DMF, obteniéndose el bromonicotinaldehído **213** en un 24% y recuperándose un 76% de la 2-bromopiridina inicial (esquema 64).

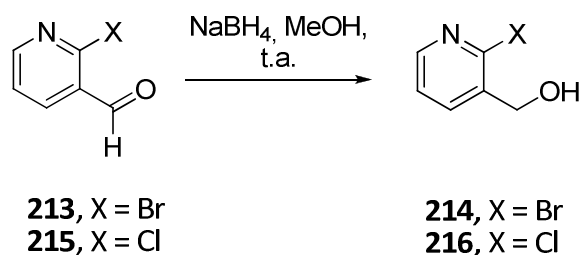


Esquema 64.

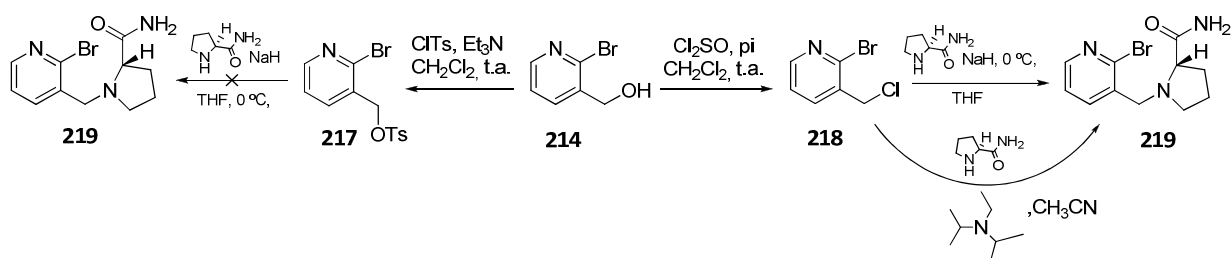
El producto obtenido fue fácilmente identificable tanto en el RMN de protón como en el del ¹³C-RMN, por la existencia de un singlete a 10.33 ppm correspondiente al hidrógeno del aldehído, y una señal a 191.01 ppm para el carbonilo en los respectivos experimentos. Además, el espectro de masas de impacto electrónico presentó una señal a $m/z = 186$ (45%) correspondiente al ión molecular, en el que se observa el grupo isotópico característico del bromo.

El paso siguiente consistió en la reducción de los aldehídos **213** y **215** a los alcoholes **214** y **216** mediante tratamiento con NaBH₄ en MeOH a temperatura ambiente, obteniéndose los compuestos esperados en un 60 y 69% de rendimiento para el caso del bromo y cloro respectivamente (esquema 65).

¹⁰⁹ (a) Melnyk, P.; Gasche, J.; Thal, C. *Synth. Commun.* **1993**, 23 (19), 2731-2741; (b) Chelucci, G.; Baldino, S.; Pinna, G.A.; Sechi, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2839-2843.

**Esquema 65.**

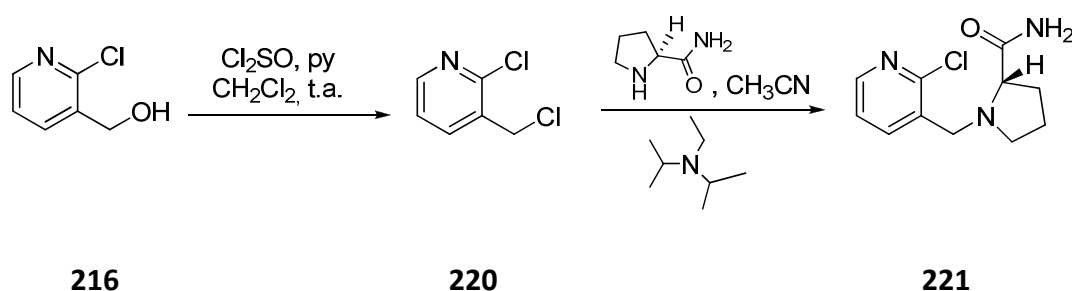
Con el objetivo de introducir una unidad de L-prolinamida en nuestro sistema, en primer lugar transformamos el grupo hidroxilo del compuesto **214** en un buen grupo saliente mediante una tosilación y mediante tratamiento con cloruro de tionilo, obteniendo así los compuestos **217** y **218** en un 56% y un 95% de rendimiento, respectivamente. Éstos, se trataron con la L-prolinamida e hidruro sódico en THF a baja temperatura para introducir dicho aminoácido mediante una sustitución nucleófila. En el caso del compuesto tosilado se obtuvo una mezcla de difícil identificación en la que no se observaron las señales esperadas para el compuesto **219**; sin embargo, en el ensayo con el compuesto clorado **218** se obtuvo **219** en un 40% de rendimiento después de su purificación. Teniendo en cuenta la poca efectividad de este proceso para la introducción de la L-prolinamida en nuestro anillo piridínico, ensayamos el empleo de condiciones básicas más suaves, sustituyendo el hidruro sódico por una amina terciaria como la base de Hünig.¹⁰⁷

**Esquema 66.**

De esta manera se obtuvo el compuesto deseado **219** en un 55%, que fue fácilmente identificable en el espectro de ^1H -RMN por la presencia de las señales alifáticas correspondientes a los metilenos del anillo de pirrolidina y especialmente por el doble doblete a 3.19 ppm para el hidrógeno en α al carbonilo, así como los singletes

anchos a 7.10 y a 5.71 ppm para los dos hidrógenos de la amida. Una señal que experimenta gran variación es la correspondiente al metileno bencílico que, en el caso del derivado clorado **218**, aparecía como un singlete a 4.68 ppm y sin embargo al introducir la L-prolinamida en esa posición pasa a ser un sistema AB con dos dobletes a 3.86 y 3.76 ppm ($^2J = 13.7$ Hz). También en el ^{13}C -RMN cabe destacar la señal a 67.46 ppm para el CH y la señal a 177.43 ppm para el carbonilo.

En vista de los resultados, para el (2-cloropiridin-3-il)metanol **216** desarrollamos la síntesis con las condiciones que habían ido mejor en el caso del bromo, como se muestra en el esquema:



Esquema 67.

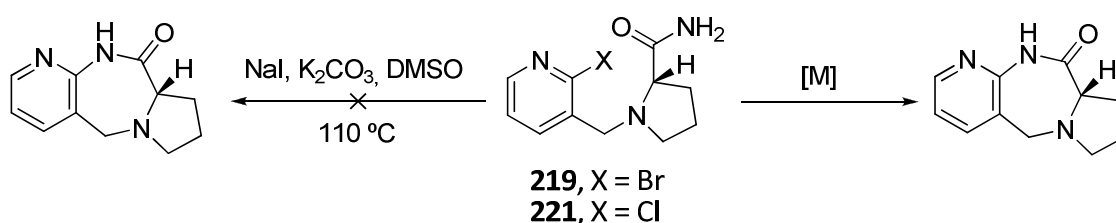
El tratamiento del alcohol **216** con cloruro de tionilo dio lugar al compuesto diclorado **220** de manera cuantitativa, transformación que fue apreciable por la desaparición de la señal a 4.08 ppm correspondiente al hidrógeno del -OH y a desplazamiento a campo alto del doblete para el metileno bencílico, que pasó de 4.78 ppm a 4.68 ppm; también en el espectro de masas de impacto electrónico se apreció un pico a m/z (%) = 161 (23%) correspondiente al ion molecular, que presentaba el grupo isotópico esperado para el compuesto diclorado. El tratamiento de **220** con la L-prolinamida y la *N,N'*-dietilpropan-2-amina (base de Hünig) en acetonitrilo a temperatura ambiente durante 29 horas condujo a la carboxamida **221** en un 67% de rendimiento. De nuevo, como en el caso del derivado bromado, lo más característico en el espectro de protón fue aparición de un doblete a 3.22 ppm para el hidrógeno en α de la prolinamida, la presencia de dos singletes anchos a 7.15 y 6.25 ppm para los protones de la amida, y la variación de la señal del metileno bencílico, que en este caso pasó de ser un doblete a 4.68 ppm ($^4J = 1.8$ Hz) en el compuesto

diclorado **220** a ser un sistema AB con dos dobletes a 3.93 y a 3.73 ppm ($^2J = 13.6$ Hz) en la prolinamida **221**.

1.2.2.2. Ciclación

Una vez sintetizados los precursores **219** y **221** el último paso sería el de construcción del enlace C_{11a}-N₁₁, para lo que nos planteamos un proceso de *N*-arilación intramolecular de la amida.

Lo primero que pensamos, a pesar de la baja nucleofilia del nitrógeno de la amida, fue en llevar a cabo la ciclación mediante un proceso de S_NAr, para evitar utilizar catálisis metálica y desarrollar así un proceso más limpio y ecológico. Para esto, intentamos potenciar la eliminación del grupo saliente, por lo que probamos a sustituir el átomo de bromo por un yodo, ya que este último es mucho más electrófilo. Así, disolvimos el precursor bromado **219** en DMSO y le adicionamos yoduro sódico (1 equiv) para el intercambio de halógenos y carbonato potásico (1 equiv) como base y lo dejamos agitando a 110 °C durante 5 días. Al cabo de ese tiempo, observamos que el producto de partida no había evolucionado (esquema 68).



Esquema 68.

Ante la inercia del sistema frente a una reacción de sustitución nucleófila aromática, abordamos el proceso alternativo de *N*-arilación catalizada por metales.

Este tipo de reacciones de *N*-arilación de amidas han sido recientemente descritas por Buchwald,¹⁰⁸ generalmente empleando catálisis de cobre y diaminas como ligandos. Sin embargo, cuando se trató el derivado bromado **219** con yoduro de cobre como catalizador y la N,N'-dimetiletilendiamina como ligando, en tolueno a 110 °C observamos que la mayor parte del sustrato de partida experimentaba descomposición y otra pequeña parte perdía el átomo de bromo. Al examinar el espectro de protón de la fracción minoritaria, éste indicaba que se había obtenido la

sustancia de partida sin el halógeno en el anillo heteroaromático, ya que se identificaron 4 señales a 8.31, 7.60, 7.23-7.16 y 7.05 ppm para los cuatro protones de la piridina y se mantuvieron las señales características de la zona alifática, tal como los dos dobletes a 3.97 y 3.80 ppm para los hidrógenos bencílicos o el doble doblete a 3.58 ppm para el hidrógeno en α de la prolinamida (entrada 1, tabla 18).

El aumento de cantidad empleada de catalizador (CuI, 1 equiv) y la elevación ligera de la temperatura en el caso del precursor clorado **221**, produjo igualmente una mezcla compleja de difícil resolución (entrada 2, tabla 18). A la vista de los resultados, el siguiente ensayo consistió en volver a la temperatura inicial de 110 °C y emplear una diamina quiral como ligando, aunque también en este caso el sistema experimentó descomposición (entrada 3, tabla 18).

Viendo que la catálisis de cobre no era adecuada para nuestro sistema, decidimos ensayar la amidación intramolecular catalizada por paladio. Una revisión de la bibliografía mostró que existen algunos antecedentes de síntesis de anillos de siete miembros mediante reacciones de *N*-arilación catalizadas por paladio de amidas y carbamatos, si bien son menos frecuentes que las de aminas.¹¹⁰ En nuestro caso, el tratamiento en un tubo sellado del precursor bromado **219** con Pd(OAc)₂, K₂CO₃ como base y BINAP como ligando en dioxano a 120 °C¹¹¹ produjo, al cabo de 20 h, el producto deseado **123a** en un excelente rendimiento (entrada 4, tabla 18). Del mismo modo se trató el precursor clorado **221** en las mismas condiciones de amidación con catálisis de paladio, obteniéndose también el compuesto ciclado **123a** en un 90% de rendimiento (entrada 5, tabla 18).

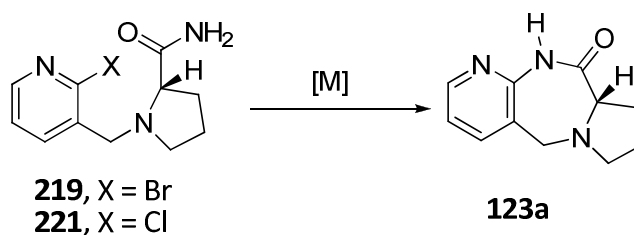
Finalmente, al revisar la bibliografía sobre este tipo de reacciones, encontramos un artículo en el que se describe la construcción de un enlace C-C para la formación de un sistema benzodiazepínico muy semejante al nuestro, mediante un proceso con catálisis de paladio, pero sin la necesidad de emplear un ligando.¹¹² Lo que plantean en esta publicación es que tanto un nitrógeno de una amida secundaria como un oxígeno

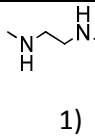
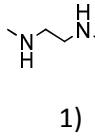
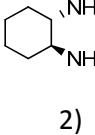
¹¹⁰ (a) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35-37; (b) Kitamura, J.; Hashimoto, A.; Yoshikawa, S.; Odaira, J.-I.; Furuta, T.; Kan, T.; Tanaka, K. *Synlett* **2006**, 115-117; (c) Cropper, E. L.; Yuen, A.-P.; Ford, A.; White, A. J. P.; Hii, K. K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 525-530.

¹¹¹ (a) Becalli, E. M.; Broggini, G.; Paladino, G.; Zoni, C. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 61-63; (b) Ligthart, G.B.W.L.; Ohkawa, H.; Sijbesma, R.P.; Meijer, E.W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 375-378.

¹¹² Salcedo, A.; Neuville, L.; Rondot, C.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2008**, *10* (5), 857-860.

de un carbonilo hacen la función del ligando bidentado, siendo estos átomos los que coordinan inicialmente con el metal. Esto, debido a la dificultad de separación del BINAP de nuestro compuesto nos pareció una alternativa interesante para ensayar. Sin embargo, el tratamiento de **219** con acetato de paladio y acetato de potasio en DMSO a 110 °C durante 24 h no fue suficiente, ya que observamos que al cabo de ese tiempo nuestro sustrato no había experimentado evolución alguna. Esto pensamos que puede ser debido a la necesidad de, o bien otro carbonilo, o bien otro átomo de nitrógeno con posición coordinante, ya que en nuestro caso, las posiciones que podrían actuar en sustitución del ligando bidentado serían el nitrógeno de la amida y su carbonilo que están muy próximos (entrada 6, tabla 18).

Tabla 18. Condiciones de N-arilación de las amidas **219** y **221**.

Entrada	Amida	Condiciones (equiv)	Ligando (equiv)	Disolvente	Temp/°C	Resultado
1	219	CuI (0.05), K ₂ CO ₃ (2)	 (0.1)	PhMe	110	Descomposición + pérdida -Br
2	221	CuI (1), K ₂ CO ₃ (2)	 (0.1)	PhMe	130	Mezcla compleja
3	219	CuI (0.1), K ₂ CO ₃ (2)	 (0.2)	PhMe	110	Mezcla compleja
4	219	Pd(OAc) ₂ (0.08), K ₂ CO ₃ (2)	BINAP (0.16)	Dioxano	120	123a (90%)
5	221	Pd(OAc) ₂ (0.06), K ₂ CO ₃ (2)	BINAP (0.16)	Dioxano	120	123a (90%)
6	219	Pd(OAc) ₂ (0.05), KOAc (2)	-	DMSO	120	s.p.

La obtención de la piridopirrol[1,4]diazepinona objetivo **123a** se constató mediante experimentos de RMN (¹H-RMN, ¹³C-RMN y dept 135) y espectrometría de masas de alta y baja resolución. En el espectro de protón, destaca el desplazamiento a campo bajo del doble doblete correspondiente al hidrógeno en α de la prolina que pasa de estar a 3.22 y 3.20 ppm para los precursores **221** y **219** respectivamente, a resonar a 3.61 ppm en el caso del compuesto ciclado **123a**; también podemos señalar la desaparición de uno de los hidrógenos de la amida y el desplazamiento a campo más bajo del que permanece en el producto final, ya que pasa de estar en un rango entre los 6.00 y los 7.15 ppm en el espectro de los precursores a aparecer a 9.64 ppm en el

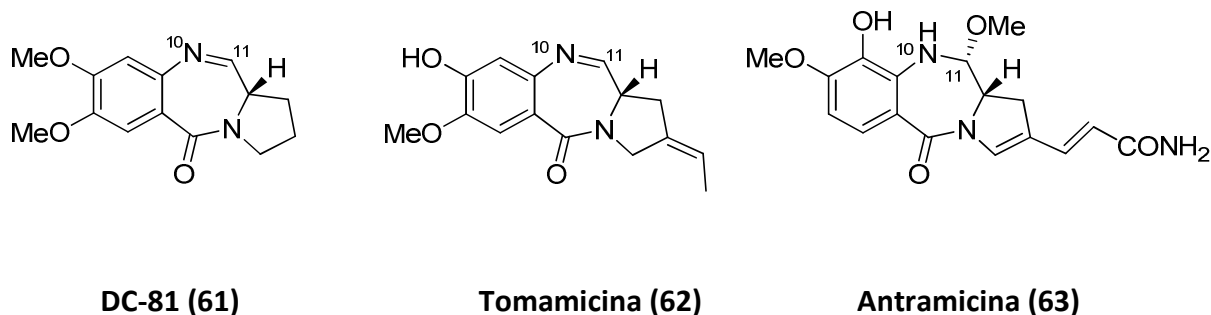
compuesto ciclado **123a**. Por otra parte, en el espectro de masas de ionización química aparece un pico a $m/z = 204$ (100%) que corresponde a $[M + H]^+$, y desaparecen los grupos isotópicos característicos para cada uno de los halógenos en sus correspondientes espectros de masas.

La pirido[1,4]diazepinona **123a** es ópticamente activa $\{[\alpha]_D^{20} = + 208.4$ (c 1, CH_2Cl_2)}. Su pureza enantiomérica se determinó mediante su inyección en un hplc provisto de una columna quiral, que dio lugar a un cromatograma de un único pico indicativo de la presencia de un único enantiómero, lo que muestra que se ha mantenido la integridad estereoquímica del centro estereogénico aportado por la L-prolinamida empleada en la síntesis.

En conclusión, se ha llevado a cabo la síntesis enantioselectiva de la nueva pirrolo[2,3-*e*][1,2-*a*]benzodiazepina **123a** partiendo de la 2-bromopiridina comercial (**141**), en un proceso de 5 pasos en un rendimiento global del 26%; mientras que partiendo del 2-cloropiridincarbaldéido comercial **215** la síntesis se acorta en un paso y el rendimiento global aumenta al 42%. En ambos casos, la ciclación se lleva a cabo mediante un proceso de N-arilación intramolecular de una amida primaria catalizado por paladio, que transcurre en excelente rendimiento tanto para el derivado bromado como el clorado.

1.2.3. Síntesis de la (9aS)-7,8,9a,10,11-hexahidro-5H-pirido[2,3-e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepina (222).

Es conocida la potente actividad antitumoral de las pirrolobenzodiazepinas (PBDs) debido a su capacidad para reconocer y enlazarse a secuencias específicas de ADN de manera selectiva,¹¹³ inactivando así determinados genes (*gene targeting drugs*).¹¹⁴ Entre estas destacan los antitumorales naturales de la familia *Streptomyces*, entre los que destacan la DC-81 (**61**), la tomamicina (**62**) y la antramicina (**63**) (Esquema 69).¹¹⁵



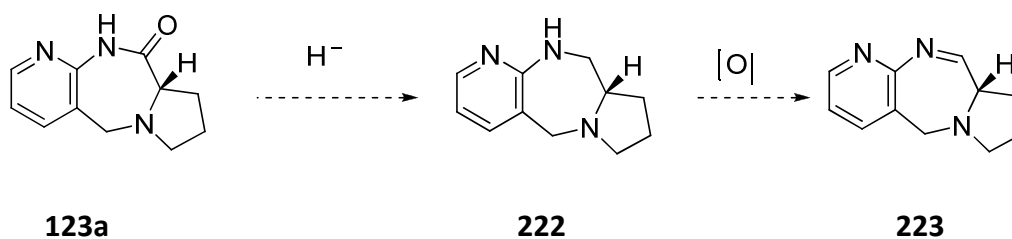
Esquema 69.

Estas moléculas ejercen su actividad biológica enlazándose covalente y selectivamente al N₂ de la guanina en el surco menor del ADN, a través de una imina o funcionalidad equivalente situada en el enlace N₁₀-C₁₁ de dicha PBD, produciendo así los diversos efectos biológicos, entre los que se encuentra la inhibición de la replicación del ADN.³⁰ Por este motivo, nos propusimos la síntesis del análogo reducido de **123a** para la formación posterior de la imina y obtener así un aza-análogo de dichos antitumorales con la posibilidad de una actividad farmacológica interesante. La estrategia sería la que se muestra en el siguiente esquema:

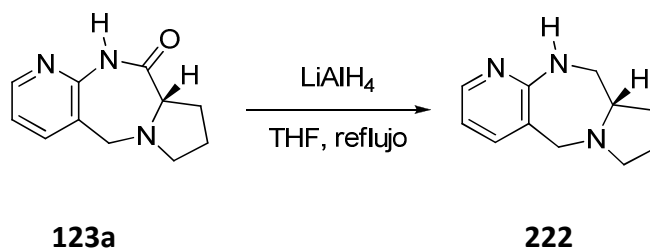
¹¹³ (a) Hurley, L. H.; Needham-VanDevanter, D. R. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 230; (b) Hurley, L. H. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2027-2033.

¹¹⁴ (a) Mountzoris, J. A.; Hurley, L. H. "Advances in DNA Sequence selective agents"; *Padwa. Ed.*; JAI Press: London, **1992**, *1*, 263-292; (b) Hatley, J. A.; Souhmi, R. L. "DNA Sequence Specificity of Anticancer Agents", en *Cancer Chemotherapy*; *Tritton, T. Eds.*; Blackwell Scientific Ltd., **1993**, 251-280; (c) Thurston, D. E.; Morris, S. J.; Hartley, J. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 563.

¹¹⁵ Correa, A.; Tellitu, I.; Domínguez, E.; Moreno I.; Sanmartín, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2256-2264.

**Esquema 70.**

La reducción de la diazepinona **123a** se llevó a cabo con exceso de $LiAlH_4$ en THF a reflujo durante 6 horas. Al cabo de ese tiempo se elaboró la reacción y se purificó mediante una columna cromatográfica de la que se aisló el compuesto **222** en un 60% de rendimiento en forma de un sólido cristalino incoloro (esquema 71).

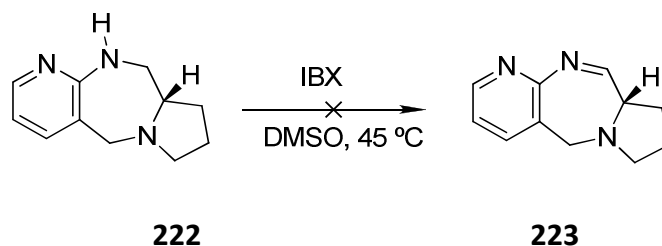
**Esquema 71.**

Esta diazepina **222** se identificó fácilmente en el espectro de 1H -RMN debido a la variación del desplazamiento del hidrógeno enlazado al nitrógeno, que pasó de 9.64 a 4.96 ppm como corresponde a la conversión de una amida a una amina. En el espectro de ^{13}C -RMN destaca la desaparición de la señal a 173.02 ppm para el carbonilo y la presencia - en el dept 135 - de 5 señales para los metilenos. En el espectro de masas de ionización química aparece un pico a m/z : 190 (100%) que corresponde a $[M + H]^+$.

Finalmente, para la obtención del imino-derivado **223** realizamos un ensayo exploratorio, tratando la diazepina **222** con el agente oxidante IBX empleando DMSO como disolvente a $45\text{ }^\circ\text{C}$.¹¹⁶ Al cabo de 24 h se observó que la sustancia inicial no había experimentado evolución (esquema 72). En posteriores estudios, trataremos de buscar otros procedimientos de oxidación quimioselectiva o, alternativamente, la posibilidad

¹¹⁶Nicolau, K. C.; Mathinson, J. N.; Montagnon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5192-5201.

de convertir la amida **123a**, a través de alguno de sus derivados, directamente en la imina **223**.¹¹⁷



Esquema 72.

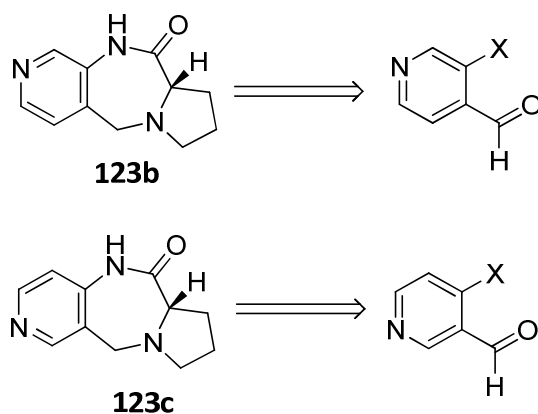
Finalmente decidimos estudiar la aplicación de la estrategia sintética desarrollada a la síntesis de los demás isómeros de la serie de las pirido[e]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepinonas.

1.2.4. Síntesis de nuevas pirido[e]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepinonas

Para completar el estudio sintético, decidimos retomar la estrategia sintética diseñada y hacer una evaluación previa de su posible extensión a la preparación de los isómeros **123b-c**, en los que se varía la fusión de la piridina al anillo diazepínico (esquema 73).

¹¹⁷ Algunos ejemplos de formación de la imina a partir de la amida:

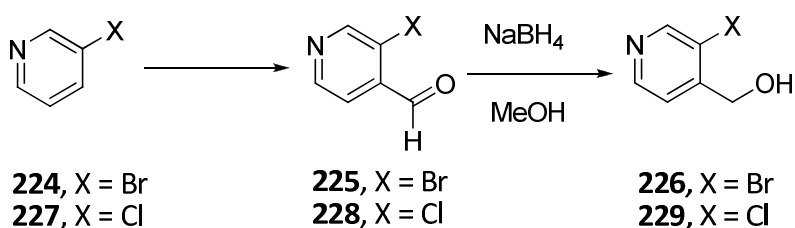
- "One pot" desde la amida: (a) Schedler, D. J. A.; Li, J.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1996**, 61 (12), 4115-4119; (b) Arnold, M. A.; Durón, S. G.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6924-6925; (c) Kaniskan, H. Ü.; Garner, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15460-15461.
- A través de la amina: (a) Di Santo, R.; Costi, R.; Forte, M.; Galeffi, C. *Arkivoc*, **2004**, (v), 181-195; (b) Kashdan, D. S.; Schwartz, J. A.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2638-2643; (c) Young, S. D.; Wiggins, J. M.; Huff, J. R. *J. Org. Chem.* **1988**, 53 (5), 1114-1116. (d) Mayer, A.; Leumann, C. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4038-4049.
- A través del triflato: Watanabe, T.; Ohashi, Y.; Yoshino, R.; Komano, N.; Eguchi, M.; Maruyamab, S.; Ishikawa, T. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3024-3032.



Esquema 73

1.2.4.1. Aproximación a la síntesis de la (9a5)-5,7,8,9,9a,11-hexahidro-10H-pirido[3,4-e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-ona (**123b**).

Para la síntesis de **123b** deberíamos en primer lugar sintetizar los halopiridincarbaldéhdos necesarios **225** y **228**. Para el primero, empleamos las condiciones descritas en la bibliografía, basadas en la metalación de las 3-bromopiridina **224** con LDA en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido del tratamiento con DMF;¹¹⁸ mientras que el segundo es asequible comercialmente (esquema 74).



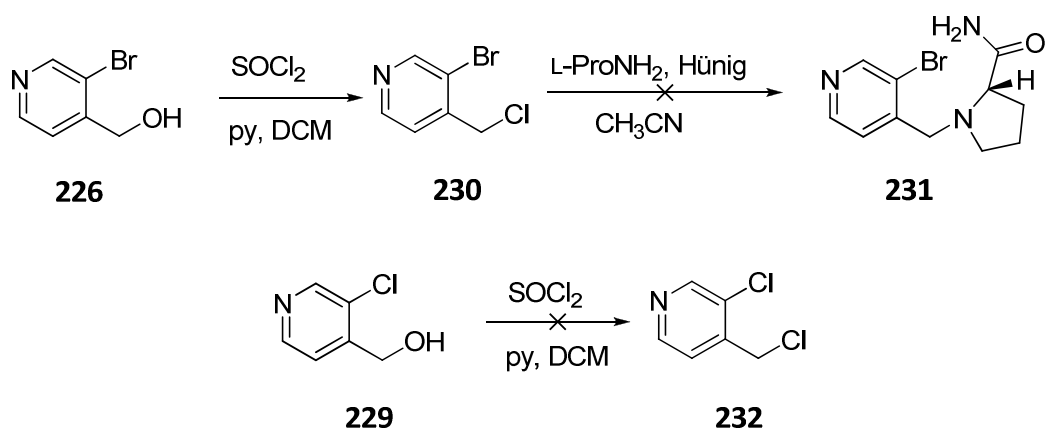
Esquema 74.

Estos aldehdos **225** y el **228** se trataron con NaBH_4 en MeOH para la obtención de los correspondientes alcoholes **226** y **229** en un 65 y un 68% de rendimiento respectivamente. Ambos alcoholes presentan en el espectro de ^1H -RMN como seales

¹¹⁸ Para la preparación de **226**: Robichaud, J.; Bayly, Ch. I.; Black, W. C.; Desmarais, S.; Léger, S.; Massé, F.; McKay, D. J.; Oballa, R. M.; Pâquet, J.; Percival, M. D.; Truchon, J-F.; Wesolowski, G.; Crane, Sh. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3146-3151.

características los singletes a 4.76 y 4.79 ppm para los correspondiente metilenos de cada uno de ellos (esquema 74).

El paso siguiente consistió en la sustitución del hidroxilo bencílico por un cloro, mejor grupo saliente para una posterior sustitución nucleófila, mediante el tratamiento con cloruro de tionilo y piridina en diclorometano. Así, bajo estas condiciones se observó que el bromoalcohol daba lugar al compuesto dihalogenado **230** en un 73% de rendimiento. Este compuesto dihalogenado resultó ser muy inestable, observándose su descomposición en las condiciones básicas de la reacción posterior de sustitución. También, en el caso del compuesto diclorado **232** se producía su descomposición durante el proceso de aislamiento y purificación (esquema 75).

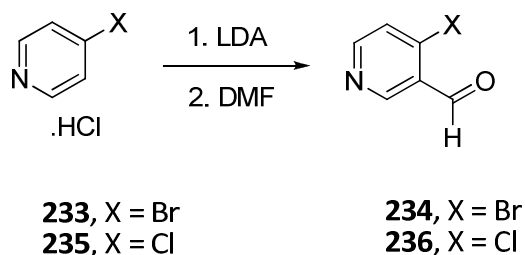


Esquema 75.

A la vista de los resultados, decidimos desechar esta ruta y abordar la síntesis del análogo **123c**.

1.2.4.2. Aproximación a la síntesis de la (6aS)-5,6a,7,8,9,11-hexahidro-6H-pirido[4,3-e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6-ona (123c)

Iniciamos la ruta con la preparación, en primer lugar, de los precursores **234** y **236**. Para ello, partimos de las sales de las correspondientes 4-halopiridinas y las tratamos con LDA y DMF para la obtención de ambos aldehídos en un 55 y 54% de rendimiento respectivamente (esquema 80).¹¹⁹

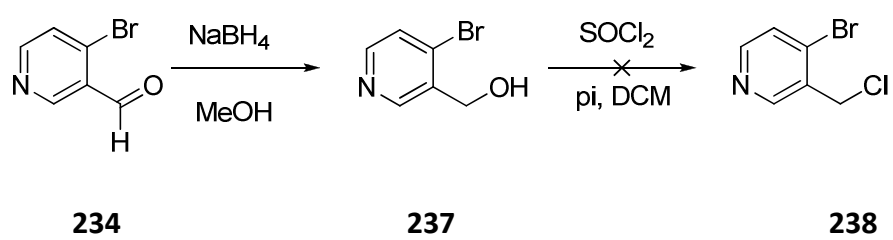


Esquema 76.

Ambos aldehídos fueron fácilmente identificables en RMN por la presencia de dos singletes a 10.39 y 10.51 ppm para **234** y **236** respectivamente en el espectro de protón, y sendas señales a 190.39 y 188.39 ppm para el carbonilo de cada uno de estos compuestos en el espectro de carbono.

La reducción del aldehído **234** al correspondiente alcohol se llevó a cabo por tratamiento con NaBH₄ en MeOH, obteniéndose **237** en un 59% de rendimiento. Éste, se trató con Cl₂SO y piridina en diclorometano para la obtención del compuesto dihalogenado **238**, observándose de nuevo la inestabilidad de este tipo de compuestos dihalogenados. Teniendo en cuenta las dificultades encontradas en los intentos de alquilación de la L-prolinamida así como la dificultad de manejo de los derivados clorados debido a su remarcable inestabilidad, decidimos abandonar este objetivo (esquema 77).

¹¹⁹ Para la preparación de **234**: Knutsen, L. J. S.; Hobbs, Ch. J.; Earnshaw, Ch. G.; Fiumana, A.; Gilbert, J.; Mellor, S. L.; Radford, F.; Smith, N. J.; Birch, P. J.; Burley, J. R.; Ward, S. D. C.; James, I. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 662-667. Para la preparación de **236**: Thrasher, K. J.; Hembrrre, E. J.; Gardinier, K. M.; Savin, K. A.; Hong, J. E.; Jungheim, L. N. *Heterocycles* **2006**, 67, 543-547.



Esquema 77.

III. Síntesis de nuevas pirido[f]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-onas.

Como último objetivo sintético decidimos abordar la síntesis de una serie de derivados isoméricos de los anteriores, en los que el anillo de piridina se encuentra ahora fusionado a través del enlace [f] de la unidad de pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepinona. Surgen así los compuestos **125** y **126**, con variabilidad en cuanto a la posición ocupada por el átomo de nitrógeno piridínico, que resultan de interés toda vez que se trata de un tipo de sustancias que permanecían inexploradas hasta la fecha (figura 68).

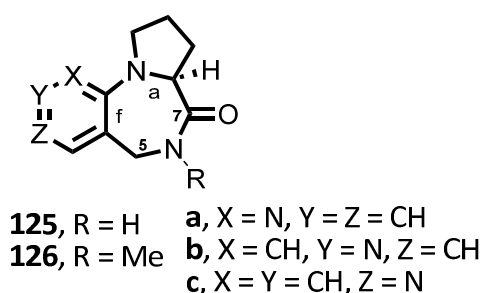
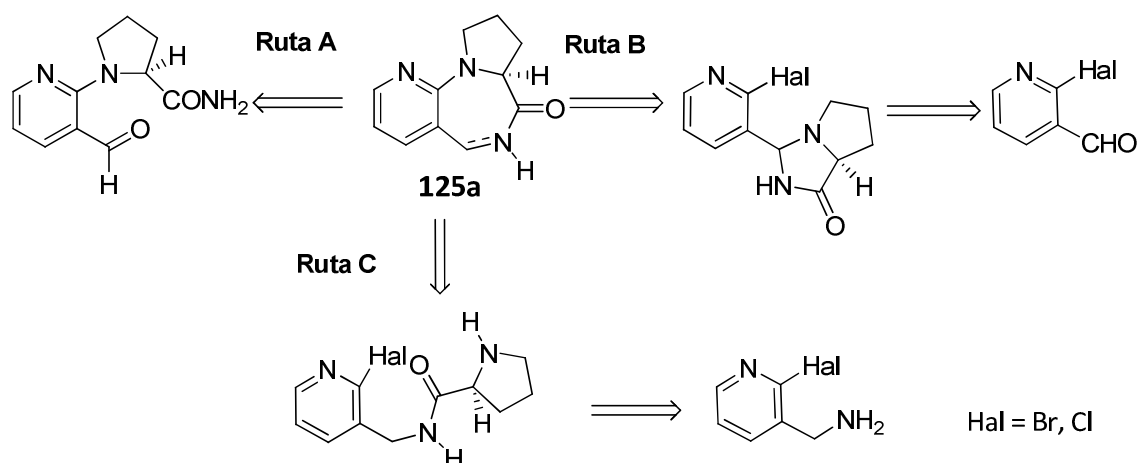


Figura 68

1. Síntesis de la (7*aS*)-5,6,7*a*,8,9,10-hexahidro-7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-ona (**125a**) y su metilderivado **126a**.

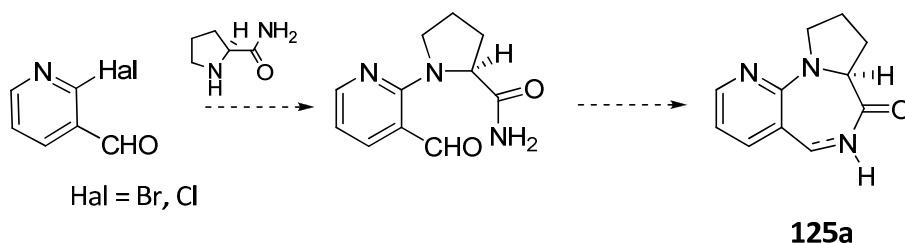
Así, comenzamos por abordar la síntesis del compuesto **125a** para cuya obtención diseñamos diversas estrategias sintéticas, tal como se muestra en el esquema 78, cuyo planteamiento y resultados se discuten en los apartados que siguen.



Esquema 78.

1.1. Aproximación tándem N-arilación/ciclocondensación (ruta "A").

En la primera de las rutas que hemos diseñado para llevar a cabo la síntesis del objetivo propuesto, el primer paso lo constituye la introducción de la L-prolina en el anillo piridínico mediante una reacción de N-Arilación, bien mediante catálisis metálica o por sustitución nucleófila aromática, seguido de una reacción de ciclocondensación (esquema 79).



Esquema 79.

Una estrategia muy similar a esta ha sido recientemente explorada por el grupo de Ma para la obtención de 1,4-benzodiazepin-3-onas, a partir de *o*-bromobencilaminas y aminoácidos, a través de un proceso en cascada de acoplamiento/ciclocondensación.¹²⁰

Antes de abordar la preparación del compuesto **125a**, dado que la primera etapa de la estrategia propuesta consiste en la formación de un enlace C-N, hemos

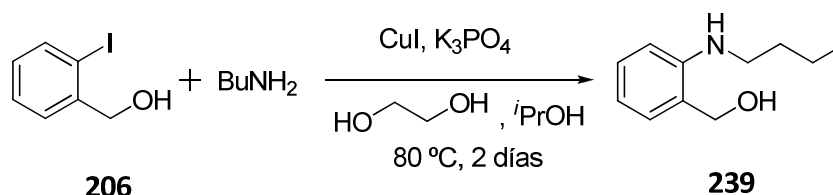
¹²⁰ Wang, H.; Jiang, Y.; Gao, K.; Ma, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8956-8960.

desarrollado un estudio de la reacción de *N*-arilación, en la que se forma dicho enlace por desplazamiento de un halógeno mediante catálisis metálica.

1.1.1. Estudio de la reacción de *N*-arilación.

Basándonos en los precedentes bibliográficos existentes, hemos abordado este estudio con el fin de encontrar las condiciones óptimas en las que llevar a cabo este proceso. Se muestran a continuación los resultados obtenidos más relevantes:

- En primer lugar ensayamos la *N*-arilación con una amina primaria (butilamina destilada) empleando catálisis de Cu; de esta manera, utilizando las condiciones descritas por Buchwald,¹²¹ obtuvimos el producto deseado en un 89% (esquema 80).

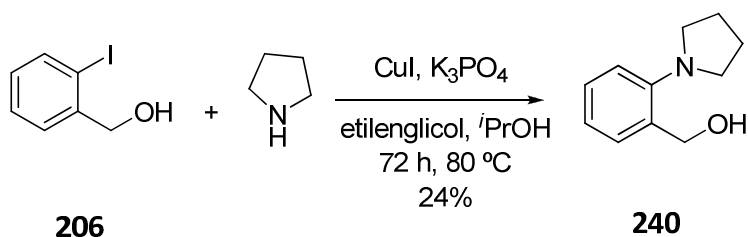


Esquema 80.

- Viendo que la *N*-arilación funciona con aminas primarias, pasamos a las aminas secundarias por ser lo más similar al aminoácido que emplearemos en nuestra síntesis. Para ello, elegimos como amina modelo la pirrolidina y, eligiendo variedad de sustratos, ensayamos las condiciones de reacción de descritas por Buchwald¹²¹ y por Fukuyama¹²² en las que se emplea, en ambos casos, catálisis de Cu para la formación del enlace C-N. En un primer caso, se trató el alcohol 2-yodobencílico y pirrolidina seca con CuI y K₃PO₄ en isopropanol, empleando etilenglicol como ligando (Buchwald) y se obtuvo el producto deseado en un 24% (esquema 85).

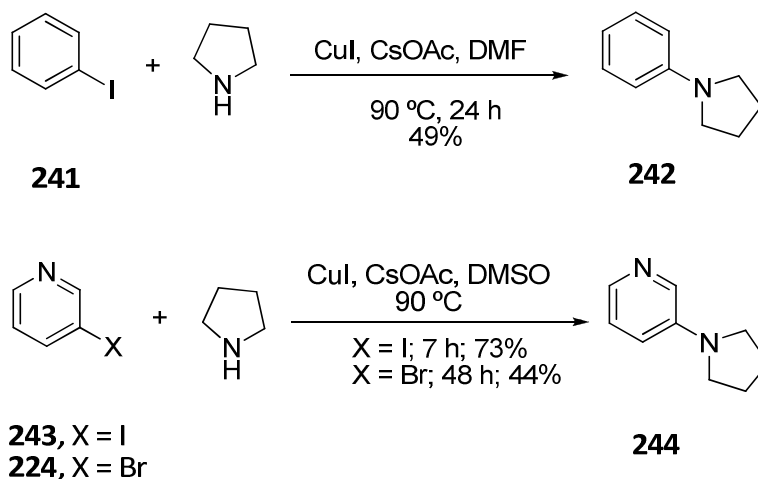
¹²¹ Kwong, F. Y.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 581-584.

¹²² Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4987-4990.



Esquema 81.

- En las condiciones de Fukuyama¹²² no es necesario el empleo de ligando y se utiliza CsOAc como base y DMSO o DMF como disolvente. Así, se trató el yodobenceno con pirrolidina en estas condiciones y se obtuvo el producto de N-Arilación en un 49% de rendimiento. De forma similar, la 3-yodopiridina y la 3-bromopiridina en las mismas condiciones condujeron a los productos de N-Arilación esperados en un 73% y 44% respectivamente (esquema 82).

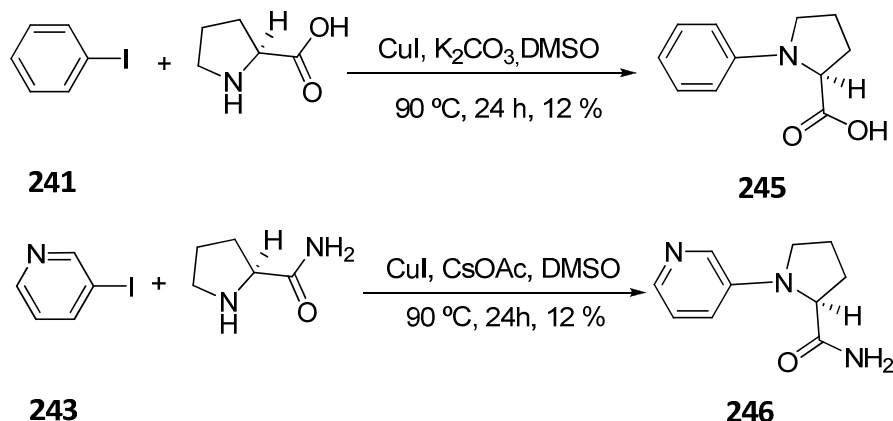


Esquema 82.

- Con estos resultados, ensayamos la reacción con la L-prolina y la L-prolinamida en distintos sustratos. De nuevo, nos basamos en los precedentes bibliográficos de Dawei Ma,¹²³ Buchwald¹²¹ y Fukuyama¹²² para este tipo de reacciones. Así, se trataron distintos sistemas aromáticos *o*-disustituídos, como el alcohol 2-yodobencílico y el 2-yodobenzaldehído, en los que no se introdujo el aminoácido. En los únicos casos en los que se obtuvieron los productos deseados fue en el tratamiento del yodobenceno y L-prolina con CuI y K₂CO₃ en

¹²³ Ma, D.; Zhang, Y.; Yao, J.; Wu, S.; Tao, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12459-12467.

DMSO seco y en el de la 3-yodopiridina y L-prolinamida con CuI, CsOAc y DMSO a 90 °C, como se muestra en el esquema 83.



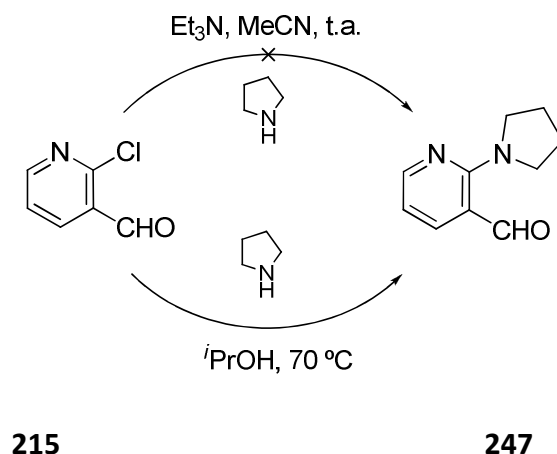
Esquema 83.

En vista de los bajos rendimientos obtenidos en nuestros sustratos mediante estas reacciones de N-arilación intermolecular catalizadas por cobre, decidimos investigar procesos de Sustitución Nucleófila Aromática (S_NAr) sin la necesidad del empleo de metales, lo que además nos permitiría llevar a cabo una síntesis más limpia y ecológica.

1.1.2. Reacción de Sustitución Nucleófila Aromática (S_NAr)

El primer ensayo se llevó a cabo sobre un sustrato modelo en unas condiciones descritas en la bibliografía, en las que para introducir una amina secundaria en un anillo aromático halogenado se emplean una base como la Et_3N y acetonitrilo como disolvente.¹²⁴ Tratamos por tanto, el 2-cloropiridincarbaldéhid **216** con pirrolidina en acetonitrilo en presencia de trietilamina y lo dejamos en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 5 h pudimos observar que el sustrato de partida no evolucionaba en estas condiciones (esquema 84).

¹²⁴Hinman, M. M.; Rosenberg, T. A.; Balli, D.; Black-Schaefer, C.; Chovan, L. E.; Kalvin, D.; Merta, P. J.; Nilius, A. M.; Pratt, S. D.; Soni, N. B.; Wagenaar, F. L.; Weitzberg, M.; Wagner, R.; Beutel, B. A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4842-4856.

**Esquema 84.**

En la bibliografía hay ejemplos en los que se consigue introducir una amina secundaria en una posición halogenada de un anillo aromático mediante calentamiento en un disolvente orgánico como el *i*PrOH¹²⁵ o el *n*BuOH.¹²⁶ Con estos precedentes, tratamos nuestro aldehído **215** con un exceso de pirrolidina en *i*PrOH y calentamos a 70 °C, obteniendo el compuesto deseado **247** en un 41% de rendimiento (esquema 84).

El compuesto **247** fue fácilmente identificable en ¹H-RMN por la presencia de dos multipletes a 2.02-1.96 y 3.56-3.53 ppm correspondientes a los metilenos de la pirrolidina. En el ¹³C-RMN cabe destacar los picos a 50.92 y 25.59 ppm para los carbonos metilénicos.

En la bibliografía encontramos también ejemplos en los que empleando disolventes apróticos como la DMF a 100-120 °C se consigue introducir una amina secundaria en dicha posición halogenada.¹²⁷ Incluso hay algún caso descrito en el que

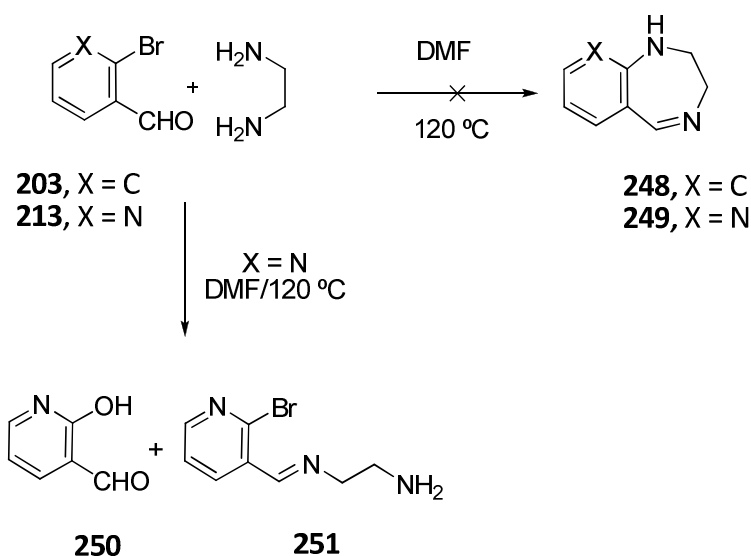
¹²⁵ (a) Kravchenko, O.; Kuzovkova, Y. A.; Kysil, V. M.; Tkachenko, S. E.; Maliarchouk, S.; Okun, I. M.; Balakin, K. V.; Ivachtchenko, A. V. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3680-3683; (b) Ouyang, X.; Piatnitski, E. L.; Pattaropong, V.; Chen, X.; He, H-Y.; Kiselyov, A. S.; Velankar, A.; Kawakami, J.; Labelle, M.; Smith, II, L.; Lohman, J.; Lee, S. P.; Malikzay, A.; Fleming, J.; Gerlak, J.; Wang, Y.; Rosler, R. L.; Zhou, K.; Mitelman, S.; Camara, M.; Surguladze, D.; Doody, J. F.; Tumab, M. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1191-1196.

¹²⁶ Schirok, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5538-5545.

¹²⁷ Ulven, T.; Frimurer, T. M.; Receveur, J. M.; Little, P. B.; Rist, Ø.; Nørregaard, P. K.; Högberg, T. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5684-5697.

se obtienen ciclos de siete eslabones, mediante un proceso tándem intermolecular entre un anillo heteroaromático disustituido y un hidroxibenzaldehído.¹²⁸

Con estos precedentes en mente, pensamos en llevar a cabo un proceso tándem (*one-pot*) para acceder directamente al ciclo de 7 eslabones a través de una N-arilación intermolecular, seguida de una ciclocondensación.¹²⁰ Para ello, decidimos realizar un ensayo con un modelo, tanto con el bromobenzaldehído como con su análogo piridínico, en el que en vez de emplear nuestro aminoácido, usaríamos una diamina lineal, como se muestra en el esquema 85:



Esquema 85.

Tabla 19: Resultados del proceso tándem N-arilación/ciclocondensación con DMF.

Entrada	X	Tiempo/h	Resultado
1	C	36	s.p.
2	N	5.5	251 + 252

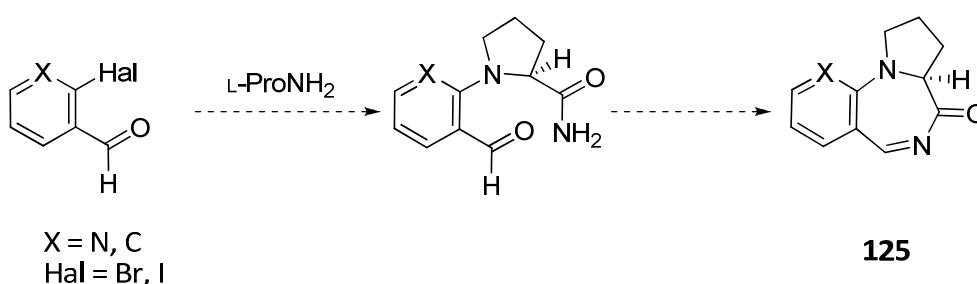
Como se puede observar en la tabla 19, el tratamiento del bromobenzaldehído con exceso de la diamina y DMF a 120 °C durante 36 h no produjo ningún resultado (entrada 1). Sin embargo, al someter a las mismas condiciones el análogo piridínico pudimos observar, al cabo de 5.5 h, la desaparición del producto de partida y la

¹²⁸ Smith, II, L.; Wong, W. C.; Kiselyov, A. S.; Burdzovic-Wizemann, S.; Mao, Y.; Xu, Y.; Duncton, M. A. J.; Kim, K.; Piatnitski, E. L.; Doody, J. F.; Wang, Y.; Rosler, R. L.; Milligan, D.; Columbus, J.; Balagtas, C.; Lee, S. P.; Konovalov, A.; Hadari, Y. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5102-5106.

aparición de una mezcla de dos compuestos en una proporción (60:40) (entrada 2, tabla 19).

El análisis del espectro de protón de dicha mezcla muestra para el componente minoritario las señales propias de una estructura del tipo **250**, ya que aparece un singlete a 10.62 ppm para el protón del grupo hidroxilo, un singlete a 9.96 ppm para el hidrógeno del aldehído y tres señales entre 8.32 y 6.78 ppm para el resto de los protones aromáticos. Por otro lado, para el compuesto mayoritario se aprecian las siguientes señales: un singlete a 8.41 ppm para el hidrógeno de la imina, tres dobles dobles a 8.16, 7.48 y 6.58 ppm para los protones aromáticos, dos multipletes a 3.97-3.92 y 3.82-3.77 ppm para los metilenos alifáticos y un singlete ancho a 1.72 ppm para los hidrógenos de la amina primaria, lo que resulta compatible con una estructura tipo **251**. Hemos obtenido por tanto, el 2-hidroxinicotinaldehído **250**, fruto de una sustitución del bromo por una molécula de H₂O, y el producto de condensación **251** que se muestran en el esquema.

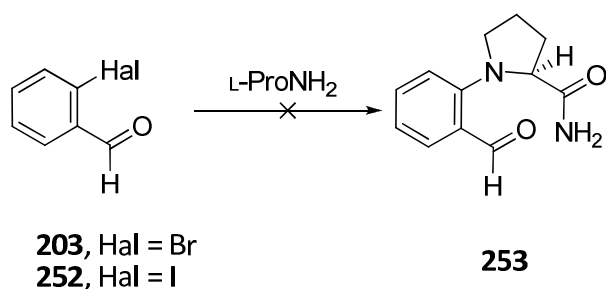
Estos resultados, nos hicieron desistir de los intentos de condensación directa y plantearnos la síntesis de la piridodiazepinona **125** mediante un proceso en dos etapas, iniciado por una reacción de N-arilación catalizada por metales para la introducción de la L-prolinamida, concluyéndolo mediante el cierre del ciclo, siguiendo la estrategia planteada en el esquema 86:



Esquema 86.

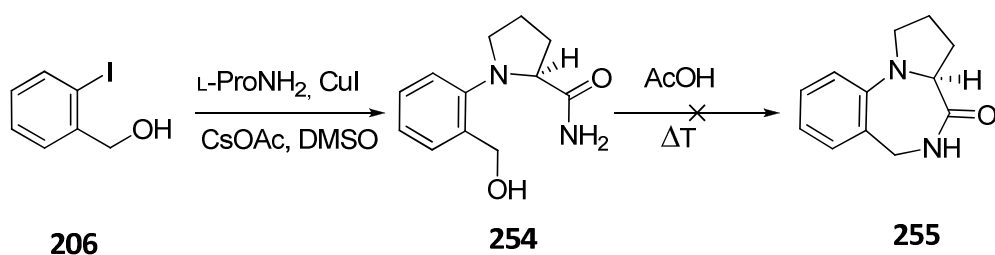
De esta manera, se trató el 2-bromobenzaldehído **203** con la L-prolinamida (1 equiv), CuI (0.1 equiv) como catalizador, K₃PO₄ (2 equiv) y 2-fenilfenol como ligando aromático (0.2 equiv) en tolueno a 118 °C, que dio lugar a la descomposición de la

sustancia inicial. Cuando se trató el yodobenzaldehído **252** en las mismas condiciones de N-arilación de nuevo se produjo la descomposición del aldehído de partida.



Esquema 87.

Los resultados obtenidos con los halobenzaldehídos nos llevaron a plantearnos el empleo de una sustancia inicial alternativa a éstos. Para ello, teniendo en cuenta el estudio de la reacción de N-arilación desarrollado en páginas precedentes, decidimos aplicar las condiciones optimizadas de Fukuyama¹²² a un modelo semejante a nuestro sistema para después aplicarlo a nuestro objetivo concreto. Por ello, elegimos el 2-yodofenilmetanol **206**, ya que el enlace C-I es el más reactivo y lábil en este tipo de reacciones de N-Arilación, que tratamos en DMSO con CuI (1 equiv), CsOAc (2.5 equiv) y L-prolinamida (2 equiv) a 90 °C. Una vez elaborada la reacción, debido a la gran polaridad del producto obtenido y su consecuente dificultad en la purificación, lo tratamos directamente con ácido acético a temperatura ambiente. Al ver que no reaccionaba a esa temperatura la subimos a 90 °C pero, al no experimentar tampoco ninguna evolución, decidimos elevarla hasta 120 °C, observando la descomposición de la sustancia inicial después de 24 h de calentamiento (esquema 88).



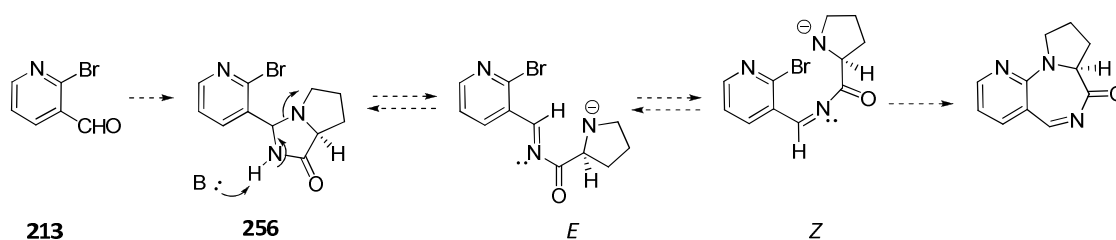
Esquema 88.

Estos resultados nos llevaron a pensar que el hecho de que, en todos los ensayos realizados, la reacción de N-arilación se tratase de un proceso intermolecular, podría ser la causa de su baja eficiencia. Por ello, para favorecer este proceso, pensamos en invertir el orden de formación de los enlaces C-N del esqueleto diazepínico. De esta manera, en primer lugar introduciríamos la L-prolina mediante una reacción de alquilación o acilación, y posteriormente cerraríamos el ciclo mediante la reacción de N-arilación que se llevaría a cabo de forma intramolecular.

Por todo esto, decidimos abordar la síntesis de nuestro objetivo **125a** por la segunda de las rutas sintéticas diseñadas, con el convencimiento de que este tipo de reacciones funcionarán mejor cuando sean llevadas a cabo de forma intramolecular en la etapa final de cierre del ciclo.

1.2. Aproximación a través de una imidazolidinona (ruta “B”)

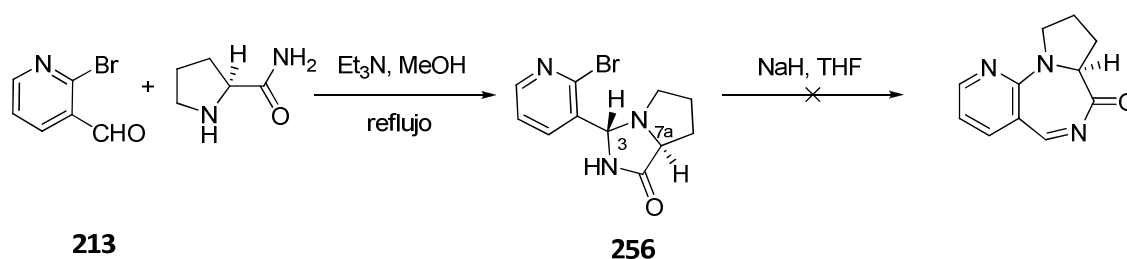
Una alternativa sintética a la anteriormente descrita, consistiría en convertir el halopiridilcarbaldehído en una imidazolidinona, cuyo tratamiento básico diese lugar a una apertura del anillo de cinco eslabones seguida de reciclación, mediante una reacción de S_NAr intramolecular, para formar la diazepinona:



Esquema 89.

La imidazolidinona precursora **256** se preparó por tratamiento del 2-bromonicotinaldehído con la L-prolinamida en metanol a reflujo con Et_3N como base,¹²⁹ dando el compuesto **256** en un 82% de rendimiento (esquema 90).

¹²⁹ (a) Gomes, P.; Araújo, M. J.; Rodrigues, M.; Vale, N.; Azevedo, N.; Iley, J.; Chambel, P.; Morais, J.; Moreira, R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5551-5562; (b) Araújo, M. J.; Bom, J.; Capela, R.; Casimiro, C.; Chambel, P.; Gomes, P.; Iley, J.; Lopes, F.; Moreais, J.; Moreira, R.; de Oliveira, E.; do Rosario, V.; Vale, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 888-897.



Esquema 90.

La imidazolidinona **256** fue fácilmente identificable en ^1H -RMN por la presencia de un singlete a 5.46 ppm correspondiente al H_3 de la nueva molécula, de los multipletes comprendidos entre 3.40 y 1.84 ppm de los diversos metilenos de la prolina y del doble doblete a 3.75 ppm para el hidrógeno en α de la prolina (H_{7a}). La espectrometría de masas de impacto electrónico también confirma estos datos por la aparición de un pico a $m/z = 281$ (14%) correspondiente al ion molecular (M^+), con la típica distribución isotópica debida a un átomo de bromo.

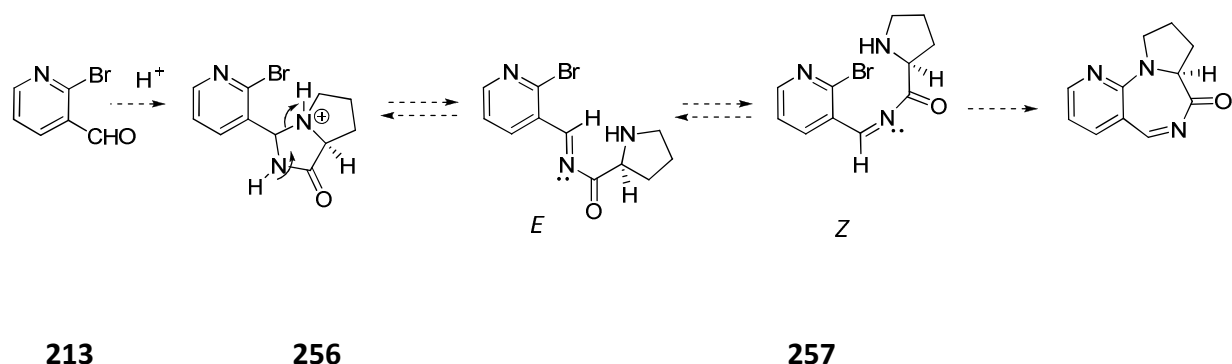
Es importante destacar que, mediante este proceso, sólo se ha obtenido uno de los posibles estereoisómeros de la imidazolidinona **256**. La configuración relativa de los hidrógenos H_3 y H_{7a} se determinó mediante la realización de experimentos nOe, observándose que al irradiar el singlete a 5.46 ppm (H_3) no se producía ningún incremento significativo en el doble doblete a 3.75 ppm (H_{7a}), consecuente con una distribución *trans* de los mismos.

El siguiente paso, consistió en el tratamiento de dicha imidazolidinona con una base para arrancar el protón de la amida y así tratar de promover la transposición propuesta anteriormente (esquema 90). Sin embargo, el tratamiento de **256** con hidruro sódico en THF a distintas temperaturas (0 - 60 °C) durante 2 horas no produjo variación en la sustancia inicial (esquema 90).

Es conocido que la apertura de este tipo de compuestos suele basarse en un equilibrio ácido-base en un proceso dependiente tanto de la temperatura, como de las características estructurales de la cetona y el aminoácido.¹³⁰ Se han descrito casos en

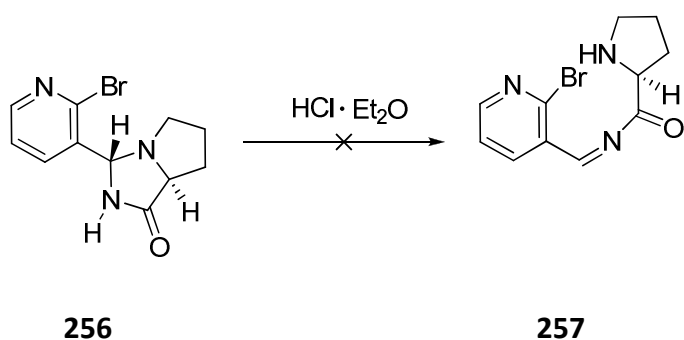
¹³⁰ (a) Chambel, P.; Capela, R.; Lopes, F.; Iley, J.; Morais, J.; Gouveia, L.; Gomes, J. R. B.; Gomes, P.; Moreira, R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9883-9891; (b) Araujo, M. J.; Bom, J.; Capela, R.; Casimiro, C.;

la bibliografía en los que la apertura se lleva a cabo en condiciones ácidas, por lo que decidimos ensayar con un ácido, buscando con esto un mecanismo de apertura como el que se muestra en el esquema 91.



Esquema 91.

De acuerdo con lo anterior, tratamos la imidazolidinona **256** con $\text{HCl} \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a temperatura ambiente durante 4 horas y, tampoco en este caso, observamos ninguna variación de la sustancia inicial (esquema 92).

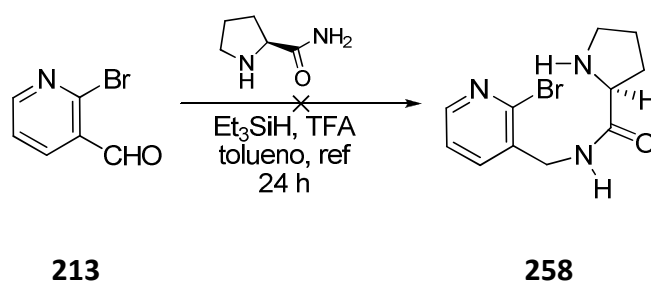


Esquema 92.

Una hipótesis que nos planteamos para explicar el que no hayamos conseguido abrir el biciclo en ninguna de las condiciones de reacción tanto ácidas como básicas ensayadas, es el que la geometría favorecida *E* de la imina formada impida la ciclación y provoque su reversión a la imidazolidinona. Una manera de confirmar esta hipótesis y tratar de solventar este obstáculo sería reducir *in situ* la imina formada. Para esto,

pensamos en el empleo de unas condiciones ácidas combinadas con un agente reductor.

Sobre el aldehído **213**, se ensayó el modo de introducir la L-prolinamida mediante una N-alquilación reductora de amidas descrita en la bibliografía,¹³¹ en la que se realiza esta transformación mediante el tratamiento del aldehído con una amida, Et₃SiH y TFA en tolueno. Cuando se aplicó a nuestro sistema se obtuvo una mezcla compleja de productos de difícil separación, de los cuales ninguno presentaba las señales de ¹H-RMN esperadas para el compuesto **258** por lo que se decidió desechar esta aproximación (esquema 93).



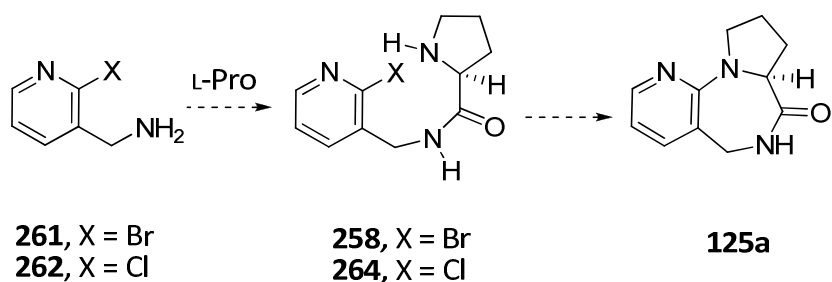
Esquema 93.

A la luz de estos datos, podemos concluir que nuestra imidazolidinona no presenta los requisitos estructurales óptimos para que el proceso de apertura se lleve a cabo satisfactoriamente. Por ello, decidimos abordar la última de las estrategias sintéticas propuestas para la preparación de la diazepinona **125**.

1.3. Aproximación sintética mediante ciclación C_{11a}-N₁₁ (ruta “C”).

El tercero de los planteamientos de síntesis que investigamos se basa en condensar un anillo piridínico disustituido con Boc-L-prolina, con formación secuencial de dos enlaces C-N. Mediante esta estrategia, el anillo central de diazepinona se construiría a partir de una aminometilhalopiridina que sería condensada primeramente con L-prolina, seguido por una ciclación a través de un proceso de N-Arilación intramolecular, como se ilustra en el esquema 94:

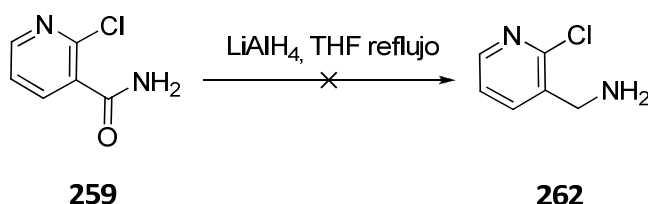
¹³¹ Dubé, D.; Scholte, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2295-2298.



Esquema 94.

La síntesis parte de una (2-halopiridin-3-il)metanamina en la que el halógeno es cloro o bomo, con el fin de establecer una comparación entre los rendimientos globales alcanzados con uno y otro derivados (esquema 94).

En una primera aproximación planteamos la preparación de la amina **262** a partir de la 2-cloronicotinamida comercial **259** mediante reducción con hidruro de litio aluminio en THF seco a reflujo. Sin embargo, al cabo de 3 horas a reflujo, se observó que la sustancia de partida no experimentaba variación (esquema 95):



Esquema 95.

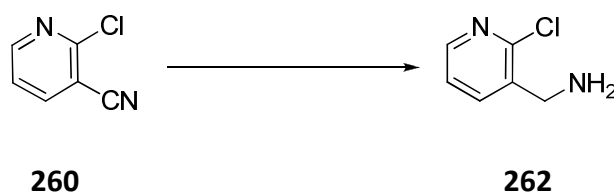
Por tanto, pensamos en un camino alternativo de obtención de la amina necesaria, mediante la reducción de un grupo ciano. Así, realizamos diversos ensayos para obtener las condiciones óptimas de reducción del grupo ciano del 2-cloronicotinonitrilo **260** comercial.

Al tratar el nitrilo **260** con LiAlH_4 en THF a temperatura ambiente durante 6 h¹³² se observó una mezcla compleja de productos, probablemente debido a una reducción incompleta del grupo ciano a una imina (entrada 1, tabla 20). Por ello, nos planteamos

¹³² Meerpoel, L.; Van Gestel, J.; Van Gerven, F.; Woestenborghs, F.; Marichal, P.; Sipido, V.; Terence, G.; Nash, R.; Corensa, D.; Richards, R. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3453-3458.

el uso del borohidruro sódico complejado con otros metales. Sin embargo, el tratamiento del nitrilo **260** con el complejo de $\text{NiCl}_2 \cdot \text{NaBH}_4$ en EtOH como agente reductor produjo la descomposición de la sustancia inicial¹³³ (entrada 2, tabla 20). Afortunadamente, el empleo de otro complejo metálico como el $\text{CoCl}_2 \cdot \text{NaBH}_4$ en MeOH, dio lugar al compuesto reducido **262** en un 57% de rendimiento (entrada 3, tabla 20).¹³⁴ El bajo rendimiento obtenido con estas condiciones, nunca superior a un 60%, nos llevó a un último ensayo de reducción con una emulsión de Ni Raney bajo 1 atm de H_2 que produjo la amina deseada **262** en un 93% de rendimiento (entrada 4, tabla 20).¹³⁵

Tabla 20. Reducción de **260**.



Entrada	Reductor	mol %	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Resultado (%)
1	LiAlH_4	250	THF	t.a.	6 h	Descomposición
2	$\text{NiCl}_2 \cdot \text{NaBH}_4$	100:300	EtOH	t.a.	10 min	Descomposición
3	$\text{CoCl}_2 \cdot \text{NaBH}_4$	100:500	MeOH	t.a.	1 h	262 (57)
4	Ni Raney, 1 atm H_2	100% peso	$\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$	t.a.	6 h	262 (93)

¹³³ Khurana, J. M.; Kukreja, G. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1265-1269.

¹³⁴ (a) Satoh, T.; Suzuki, S. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 52, 4555-4558; (b) Heinzman, S.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6801-6802.

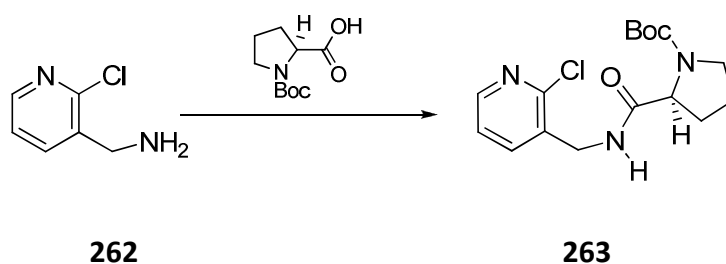
¹³⁵ Burgey, C. S.; Robinson, K. A.; Lyle, T. A.; Sanderson, P. E. J.; Lewis, S. D.; Lucas, B. J.; Krueger, J. A.; Singh, R.; Miller-Stein, C.; White, R. B.; Wong, B.; Lyle, E. A.; Williams, P. D.; Coburn, C. A.; Dorsey, B. D.; Barrow, J. C.; Stranieri, M. T.; Holahan, M. A.; Sitko, G. R.; Cook, J. J.; McMasters, D. R.; McDonough, C. M.; Sanders, W. M.; Wallace, A. A.; Clayton, F. C.; Bohn, D.; Leonard, Y. M.; Detwiler, T. J. Jr.; Lynch, J. J. Jr.; Yan, Y.; Chen, Z.; Kuo, L.; Gardell, S. J.; Shafer, J. A.; Vacca, J. P. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 461-473.

Este compuesto **262** se identificó fácilmente en ^1H -RMN por el singlete ancho a 1.69 ppm correspondiente a los hidrógenos de la amina y el singlete a 3.94 ppm correspondiente al metileno. En ^{13}C -RMN cabe destacar la presencia de una señal a 43.58 ppm para el metileno.

Una vez preparada la sustancia de partida **262** abordamos la introducción de la unidad de prolina mediante una reacción de N-acilación con Boc-L-prolina. Para esto, realizamos también una optimización de las condiciones de reacción empleando los distintos métodos de formación de enlace amida, descritos en la bibliografía.

El primer método que nos planteamos para esto fue el ya empleado del anhídrido mixto. Así, a una disolución de Boc-L-prolina (1.2 equiv) en THF se le adicionaron la Et_3N (1.2 equiv) y el cloroformiato de isobutilo (CFIB, 1.2 equiv) y se agitó a 0 °C. Al cabo de una hora se adicionó una disolución de la amina **262** en THF obteniéndose, después de su purificación, el producto de condensación **263** en un 78% (entrada 1, tabla 21). El inconveniente de la aplicación de esta metodología, es la formación de un producto secundario con un R_f muy semejante a nuestra amida **263**, lo que dificulta la purificación de la misma. Con el fin de evitar este problema, se llevó a cabo un segundo ensayo por tratamiento de la amina inicial **262** con 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 4 equiv), Boc-L-prolina (1.4 equiv), y DMAP (0.1 equiv) en diclorometano a temperatura ambiente durante 18 h. En éste, de nuevo obtuvimos el producto **263** contaminado con la urea derivada de la DCC que resultó difícil de separar (entrada 2, tabla 21). Finalmente, ensayamos unas condiciones semejantes a las anteriores, pero empleando una carbodiimida cuya urea derivada es parcialmente soluble en H_2O y de fácil eliminación, lo que supondría una solución para el problema anterior. Así, tratamos nuestra amina inicial **262** con el hidrocloreuro de la 1 etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI·HCl, 1.2 equiv) e hidroxibenzotriazol hidratado ($\text{HOBt}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 1.2 equiv) en DMF durante 5 horas a temperatura ambiente, obteniendo de esta forma el producto deseado **263** en un 79% de rendimiento (entrada 3, tabla 21).¹³⁶

¹³⁶ Tian, X.; Field, T.; Mazur, A. N.; Ebetino, E. H.; Wos, J. A.; Crossdoersen, D.; Pinney, B. B.; Sheldon, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2819-2823.

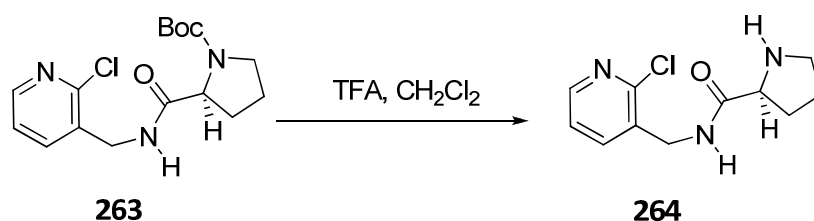
Tabla 21. Condiciones de formación del enlace amida.

Entrada	Condiciones	Tiempo/h	Resultado (%)
1	CFIB, Et ₃ N, THF	72	263 (78)
2	DCC, DMAP, CH ₂ Cl ₂	22	263 (80) ^a
3	EDCI·HCl, HOBT·H ₂ O, DMF	5	263 (79)

^a) Contaminado con la urea derivada de la DCC.

En el espectro de ¹H-RMN del producto de condensación **263** cabe destacar la presencia de un singlete ancho a 1.46 ppm para los nueve hidrógenos del *Boc*, así como todas las señales de la zona alifática entre 4.34 y 1.90 ppm para los metilenos de la L-prolina y un singlete ancho a 7.55 ppm para el hidrógeno de la amida. Todas las señales de este espectro aparecen ensanchadas debido a la presencia de rotámeros del carbamato.⁸⁴ En el espectro de ¹³C-RMN cabe destacar la señal a 28.66 ppm para los metilos del grupo protector del nitrógeno, dos señales a 172.88 y 172.41 ppm para el carbonilo de la amida y otras dos a 155.89 y 154.51 ppm para el carbonilo del carbamato.

Para la obtención del precursor necesario para la ciclación, se trató la amida **263** con ácido trifluoroacético y diclorometano con el fin de desproteger el nitrógeno pirrolidínico, obteniéndose la amida secundaria **264** en un 77% (esquema 96).

**Esquema 96.**

Lo más característico del espectro de ^1H -RMN del compuesto **264**, fue la mejora de la resolución del mismo debido a la pérdida de los rotámeros del enlace de la amida terciaria del grupo protector, y la consecuente desaparición de la señal a 1.46 ppm propia de los metilo del *Boc*; así como la presencia de un singlete ancho a 2.24 ppm para el protón de la amina secundaria. La espectrometría de masas de ionización química mostró un pico a $m/z = 240$ (100%) correspondiente al ion $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1.3.1. Intentos de ciclación de la amida secundaria 264.

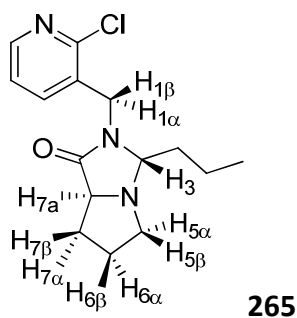
Una vez obtenida con éxito la amida secundaria **264**, el siguiente paso consistía en el cierre del ciclo de 7 eslabones mediante la formación del enlace $\text{C}_{11a}\text{-N}_{11}$; para esto, pensamos en dos tipos de reacción: una sustitución nucleófila aromática ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) intramolecular promovida por el nitrógeno pirrolidínico¹³⁷ o una reacción de *N*-Arlación catalizada por metales de transición. En relación con la primera de las estrategias, el calentamiento de la amida **264** con isopropanol¹³⁸ a reflujo durante 24 h no produjo ninguna variación en la sustancia inicial (entrada 1, tabla 23). La utilización de un disolvente de mayor punto de ebullición como el *n*-butanol¹³⁹ produjo al cabo de 5 horas la desaparición de la sustancia de partida. Por los datos de espectrometría de masas y RMN, tanto monodimensional como bidimensional, se comprobó que la sustancia obtenida no era la benzodiazepina buscada, sino la imidazolidinona **265** (entrada 2, tabla 23).

La formación de la imidazolidinona **265** como producto mayoritario de la reacción, pensamos que es debido a la presencia de una fracción del disolvente en forma de butanal (posiblemente fruto de la oxidación del disolvente en contacto con el

¹³⁷ Algún ejemplo de aproximaciones similares para la obtención de 1,4-benzodiazepin-3-onas: (a) Rosenström, U.; Sköld, C.; Lindeberg, G.; Botros, M.; Nyberg, F.; Karlén, A.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 859-870; (b) Rosenström, U.; Sköld, C.; Plouffe, B.; Beaudry, H.; Lindeberg, G.; Botros, M.; Nyberg, F.; Wolf, G.; Karlén, A.; Gallo-Payet, N.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4009-4024; (c) Deschrijver, T.; Verwilt, P.; Broos, K.; Deckmyn, H.; Dehaen, W.; De Borggraeve, W. M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4521-4529.

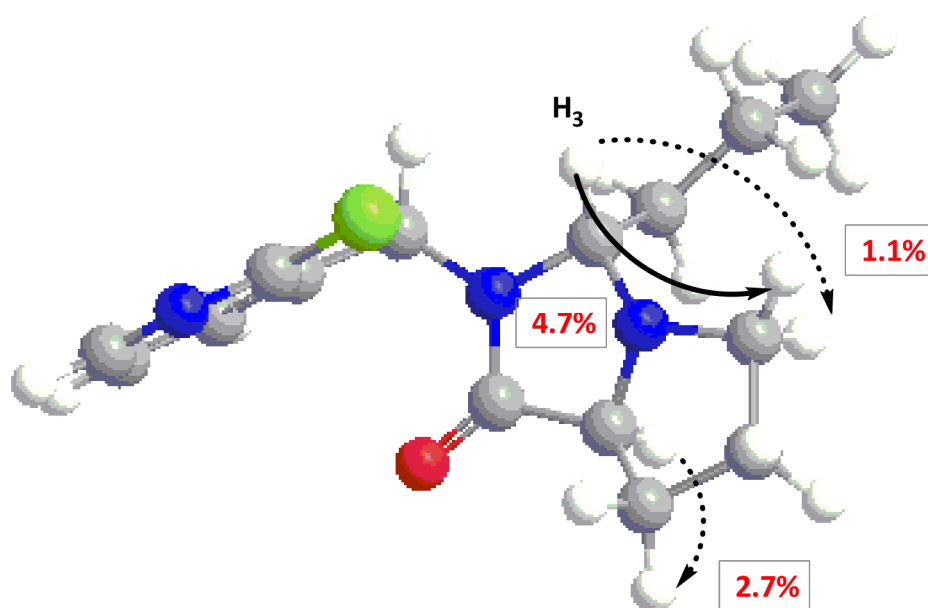
¹³⁸ (a) Ouyang, X.; Piatnitski, E. L.; Pattaropong, V.; Chen, X.; He, H-Y.; Kiselyov, A. S.; Velankar, A.; Kawakami, J.; Labelle, M.; Smith, L.; Lohman, J.; Lee, S. P.; Malikzay, A.; Fleming, J.; Gerlak, J.; Wang, Y.; Rosler, R. L.; Zhou, K.; Metelman, S.; Camara, M.; Surguladze, D.; Doody, J. F.; Tume, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1191-1196; (b) Kravchenko, O.; Kuzovkova, Y. A.; Kysil, V. M.; Tkachenko, S.E.; Maliarcouk, S.; Okun, I.M.; Basakin, R.V.; Ivachtchenko, A.V.J. *Med. Chem.* **2005**, *48*, 3680-3683.

¹³⁹ Schirok, H. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5538-5545.

Tabla 22: Datos espectroscópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto **265**.

Posición	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
1	41.62	4.88 (d, $J = 15.6$ Hz) 4.22 (d, $J = 15.6$ Hz)
7a	64.13	3.84 (dd, $J = 8.9$ y 4.8 Hz)
7	28.29	α : 2.21-2.09 (m) β : 2.03-1.92 (m)
6	25.46	1.85-1.63 (m)
5	57.05	α : 3.16-3.10 (m) β : 2.49-2.41 (m)
3	81.12	3.97 (dd, $J = 6.6$ y 2.4 Hz)

Para asignar la configuración del nuevo centro estereogénico del único esteroisómero obtenido de **265**, se llevaron a cabo una serie de experimentos nOe en un espectrómetro de 500 MHz. Como se muestra en la figura 69, la irradiación de la señal a 3.84 ppm (H_{7a}) produjo un incremento del 2.7% en el multiplete a 2.21-2.09 ppm ($\text{H}_{7\alpha}$). La irradiación del doblete a 3.97 ppm (H_3) produjo un incremento del 4.7% en el multiplete a 2.49-2.41 ppm ($\text{H}_{5\beta}$) y uno del 1.1% con el multiplete a 3.16-3.10 ppm ($\text{H}_{5\alpha}$). La no observación de nOe entre los hidrógenos de las posiciones H_3 y H_{7a} sugiere que se encuentran en una distribución espacial relativa *trans*, como se muestra en la figura 69.



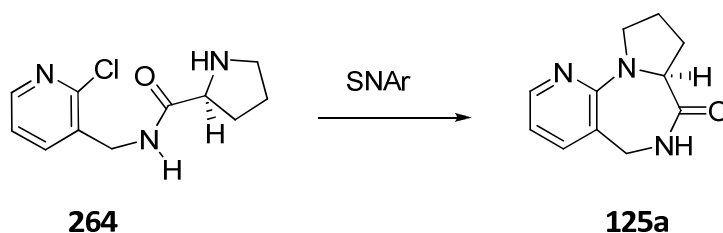
265

Figura 69. Conformación de mínima energía (MM2) y datos del 1D-nOe del compuesto **265**.

Viendo que la sustitución nucleófila no funcionaba en disolventes próticos, decidimos cambiar a un disolvente aprótico como la dimetilformamida. Así, al tratar **264** con DMF^{127,128} a 130 °C se produjo la descomposición de la sustancia inicial (entrada 3, tabla 23). Al bajar la temperatura de reacción a 83 °C se observó la formación de un producto mayoritario cuya estructura no conseguimos determinar. A la luz de los datos de ¹H-RMN, pudimos concluir que este compuesto no incorporaba la unidad de prolina, por lo que tampoco en estas condiciones funciona la S_NAr en nuestro sustrato **264** (entrada 4, tabla 23).

Al comprobar la resistencia de nuestra molécula a experimentar la sustitución nucleófila aromática, decidimos ensayar el proceso de N-arilación alternativo promovido por catálisis metálica.¹⁴⁰

¹⁴⁰ Algunas revisiones recientes sobre las reacciones de formación de enlaces C-N catalizadas por metales de transición en compuestos aromáticos: Para las N-Arilaciones catalizadas por Cu: (a) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400-5449; (b) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 3096-3099; (c) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054-3131; (d) Ma, D.; Cai, Q. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1450-1460. Para las N-Arilaciones catalizadas por Pd: (e)

Tabla 23: Ciclación de **264** mediante S_NAr .

Entrada	Disolvente	Temperatura/°C	Tiempo/h	Resultado (%)
1	<i>i</i> PrOH	82	24	s.p.
2	<i>n</i> BuOH	118	5	265 (50%)
3	DMF	130	12	Descomposición
4	DMF	83	11	Pérdida prolina

En primer lugar, nos planteamos un procedimiento de N-Arilación catalizado por cobre,¹⁴¹ para lo que nos servimos de las condiciones descritas en la bibliografía en las que se emplea un aminoácido como la prolina como ligando para la aminación de heteroarilos funcionalizados, que al aplicarlas a nuestro sistema provocaron la descomposición del sustrato de partida (entrada 1, tabla 24).¹⁴² Decidimos entonces cambiar de metal y hacer diversos ensayos con catálisis de Pd,¹⁴³ variando tanto la fuente de Pd como el ligando y disolvente empleado. En una primera aproximación tratamos **264** con acetato de paladio, dppm (bis(difenilfosfino)metano) como ligando e isopropanol como disolvente lo que dio lugar a reacciones secundarias conducentes a una mezcla compleja de productos¹⁴⁴ (entrada 2, tabla 24). Pensando en la posibilidad de evitar dichas reacciones secundarias con el empleo de un disolvente aprótico

Jiang, L.; Buchwald, S. L. in *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2^o Ed.; de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

¹⁴¹ Los precedentes de N-arilaciones intramoleculares de aminas catalizadas por Cobre para formar anillos de 7, son: (a) Ma, D.; Xia, Ch. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2583-2586; (b) Yamada, K.; Kubo, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett* **2002**, 2, 231-234.

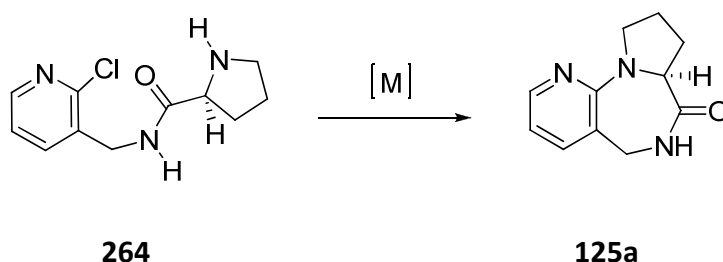
¹⁴² Yeh, V. S. C.; Wiedeman, P. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6011-6016.

¹⁴³ Los precedentes de N-Arilaciones de aminas catalizadas por Pd para formar ciclos de 7 eslabones, son: (a) Guram A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, 34, 1348-1350; (b) Qadir, M.; Priestley, R. E.; Rising, T. W. D. F.; Gelbrich, T.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Shelldrake, P. W.; Whittall, N.; Hii, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3675-3678; (c) Omar-Amrani, R.; Schneider, R.; Fort, Y. *Synthesis* **2004**, 2527-2534; (d) Carril, M.; SanMartin, R.; Churruca, F.; Tellitu, I.; Domínguez, E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4787-4789; (e) Carril, M.; SanMartin, R.; Domínguez, E.; Tellitu, I. *Tetrahedron* **2007**, 63, 690-702.

¹⁴⁴ McLaughlin, M.; Palucki, M.; Davies, I. W. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3311-3314.

menos polar, pasamos a utilizar tolueno a 120 °C, con la misma fuente de Pd y con tol-BINAP como ligando bidentado observándose la pérdida del átomo de Cl en la sustancia de partida¹¹¹ (entrada 3, tabla 24). Decidimos entonces cambiar la fuente del metal usando cloruro de paladio con un disolvente de alto punto de ebullición como la *N*-metilpirrolidina y de nuevo, observamos la descomposición de la sustancia inicial (entrada 4, tabla 24).

Tabla 24: Intentos de ciclación mediante *N*-Arlación.



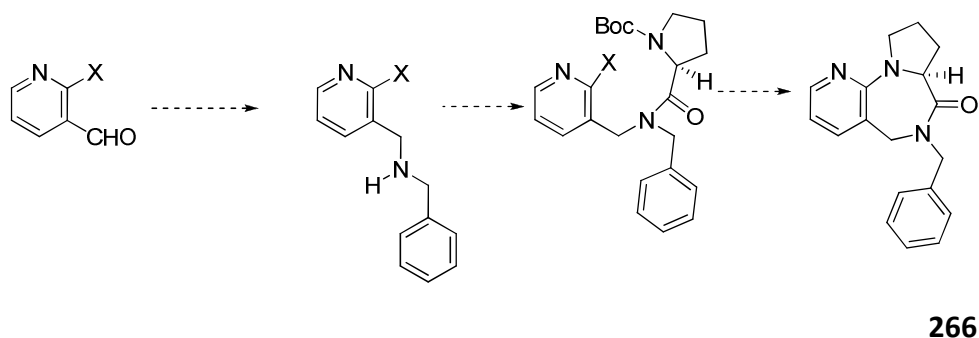
Entrada	Condiciones (equiv)	Disolvente	T/°C	t/h	Resultado
1	L-Pro (0.02), CuI (0.01), K ₂ CO ₃ (3)	DMSO	120	11	Descomposición
2	Pd(OAc) ₂ (0.1), dppm (0.2), NaHCO ₃ (3)	<i>i</i> PrOH	83	24	Descomposición
3	Pd(OAc) ₂ (0.02), tol-BINAP (0.04), KO ^t Bu (2)	Tolueno	120	20	Pérdida Cl
4	PdCl ₂ (0.02), CsCO ₃ (2)	NMP	120	8	Descomposición

En vista de los resultados, pensamos que puede existir un factor geométrico que dificulte el proceso de ciclación, favoreciendo otras reacciones alternativas. Esto sería debido a la existencia de rotámeros en el enlace de la amida secundaria en el que, como se ha descrito frecuentemente en la bibliografía, predomina la configuración *Z*.⁹⁸ La resistencia del sistema a ciclar la atribuimos por tanto, a la existencia de la amida secundaria **264** predominantemente en forma de su rotámero *Z*, manteniendo así los centros reactivos lejanos para interaccionar. Éste es un efecto que se ha observado frecuentemente en las ciclaciones en las que parte del anillo que se forma es un enlace amida,⁹⁷ y que nosotros hemos comprobado en el caso de las 10-metil-5-aryl[2,1-*c*][1,4]benzodiazepinonas **122a-e**, en la reacción de ciclodeshidratación. Como se discutió en ese caso (ver pág. 112 y ss), la metilación del

nitrógeno del enlace amida permitió que la reacción transcurriese en condiciones suaves frente a las condiciones drásticas necesarias para la ciclación de la amida secundaria, lo que se atribuyó a la existencia de una mayor población de moléculas del precursor de ciclación en forma del rotámero *E* favorable a dicha reacción.⁹⁹

1.3.2. Ciclación de las amidas terciarias 279 y 281: Obtención de 126a

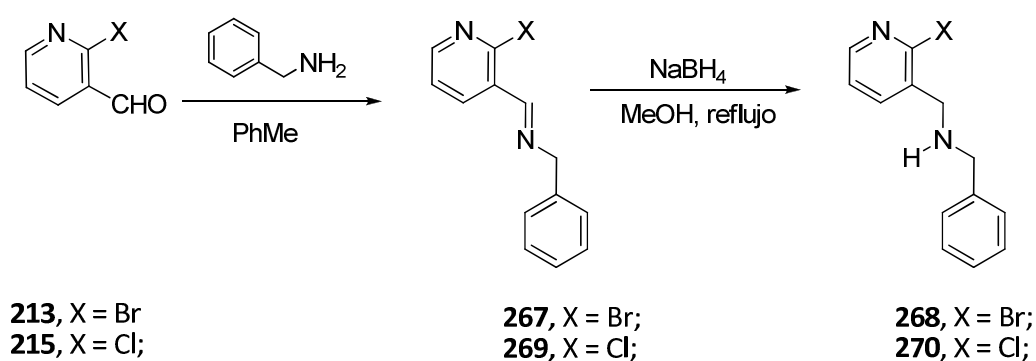
Lo primero que nos planteamos fue la introducción de un grupo bencilo en el enlace amida. Esto lo haríamos mediante una N-alkilación reductora de la bencilamina con el 2-halonicotinaldehído correspondiente para obtener así la amina secundaria, en la que posteriormente se introduciría la Boc-L-prolina, siguiendo la estrategia sintética que se muestra en el esquema 98:



Esquema 98.

Así, el tratamiento de los 2-halopiridincarbaldehídos **213** y **215** con bencilamina en tolueno a reflujo,¹⁴⁵ en un montaje con Dean-Stark para promover la destilación azeotrópica de agua, produjo de manera cuantitativa las correspondientes iminas **267** y **269**. Su reducción por tratamiento con borohidruro sódico en MeOH a reflujo dio lugar a las aminas secundarias **268** y **270**, en un 90 y 78% de rendimiento respectivamente (esquema 99).

¹⁴⁵ Zong, Q-S.; Zhang, Ch.; Chen, Ch-F. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 1859-1862.



Esquema 99.

Las iminas obtenidas se caracterizaron por la presencia en el ^1H RMN de dos dobletes a 4.89 ($^4J = 0.8$ Hz) y 4.88 ppm ($^4J = 1.2$ Hz) para los metilenos de **267** y **269** respectivamente. Las aminas secundarias exhiben dos singletes para los dos metilenos a 3.81 y 3.86 ppm para el caso de **268** y a 3.83 y 3.90 ppm para **270**. En los espectros de masas de ionización química se identificaron los picos m/z : 278 (100%) y 233 (100%) para los iones $[\text{M} + \text{H}]^+$ de las dos aminas, con los grupos isotópicos característicos para cada uno de los halógenos.

Se abordó a continuación la introducción de la unidad de Boc-L-prolina mediante la N-acilación de la amina secundaria **268**. Para esto pensamos en primer lugar, en el empleo de hidrocloreuro de la dimetilaminopropil-*N*-etilcarbodiimida (EDCI·HCl) ya que, por ser su urea derivada parcialmente soluble en agua, permite una purificación más sencilla. Así, tratamos nuestra amina **268** con Boc-L-prolina (1.2 equiv), EDCI·HCl (1.2 equiv) como agente activante, Et_3N (1.2 equiv) como base, en presencia de hidroxibenzotriazol ($\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1.2 equiv) y diclorometano como disolvente, observando que al cabo de 24 h la sustancia inicial no había experimentado ninguna evolución (entrada 1, tabla 25).¹⁴⁶ El cambio del disolvente por uno polar aprótico como la DMF, no produjo ninguna mejoría en el desarrollo de la reacción, recuperando de nuevo la amina **268** (entrada 2, tabla 25).¹³⁶ Finalmente, recurrimos al método del anhídrido mixto: a una disolución de la Boc-L-prolina (1.2 equiv) y Et_3N (1.2 equiv) en THF le adicionamos el CFIB (1.2 equiv) a 0 °C. Después de una hora de agitación a esa temperatura adicionamos una disolución de la amina **268** en THF y lo

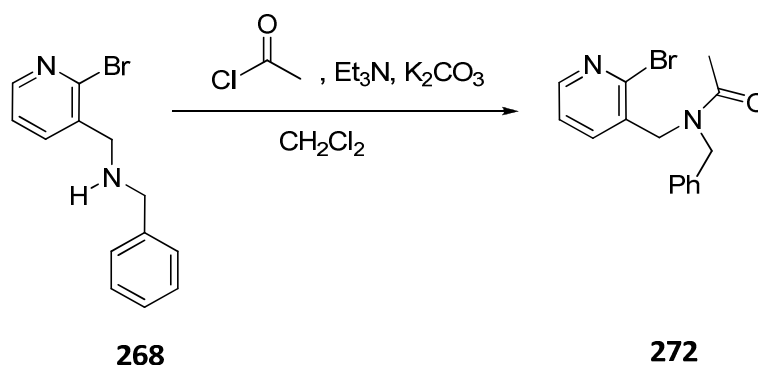
¹⁴⁶Pirali, T.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4145-4148.

268

271

El fracaso en los intentos de acilación lo atribuimos al impedimento estérico que presenta la forma activada de la Boc-L-prolina, que dificulta el acercamiento de la amina secundaria dibencílica. De hecho, el empleo de un acilante con menor demanda estérica (AcCl, Et₃N, K₂CO₃ en diclorometano)¹⁴⁷ dio lugar a la correspondiente acetamida **272** en un 86% de rendimiento (esquema 100):

196

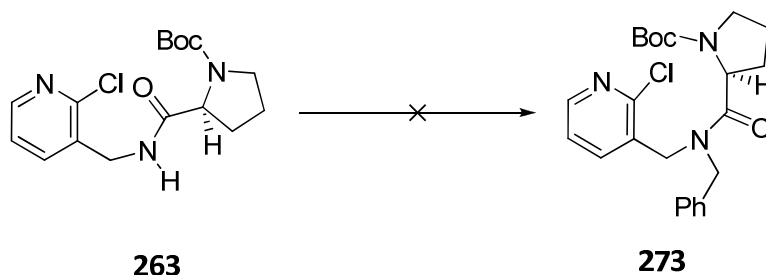
**Esquema 100.**

La formación de dicha amida terciaria se comprobó fácilmente en el ^1H RMN por la presencia de dos singletes a 4.67 y 4.61 ppm para uno de los metilenos y a 4.56 y 4.47 ppm para el segundo de ellos, así como por la presencia de dos singletes a 2.26 y 2.13 ppm para los tres hidrógenos del metilo. Este desdoblamiento de las señales nos indica la existencia de rotámeros en el enlace amida en una proporción (60:40). También es significativa la presencia en el espectro de ^{13}C -RMN de los picos a 171.49 y 171.16 ppm para el carbonilo.

Por ello, pensamos en invertir el orden de construcción de los enlaces formando la amida terciaria a partir del producto de condensación **263** mediante la introducción de un grupo bencilo. Cuando se trató la amida **263** con cloruro de bencilo y trietilamina en diclorometano a 0 °C durante 7 h,¹⁴⁸ ésta no experimentó evolución (entrada 1, tabla 26). Con el empleo de una base más fuerte, como el hidruro sódico, en DMF tampoco se produjo reacción después de 2 h de agitación a temperatura ambiente (entrada 2, tabla 26).¹⁴⁹ Por último, tratamos de llevar a cabo el proceso mediante una reacción de Mitsunobu, pero tampoco en este caso dio el resultado esperado (entrada 3, tabla 26).

¹⁴⁸ Clayden, J.; Knowles, F. E.; Baldwin, I. R. *J. Am. Soc.* **2005**, 127, 2412-2413.

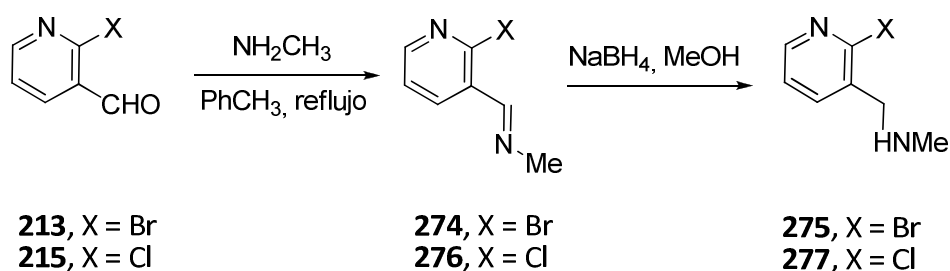
¹⁴⁹ Clayden, J.; Menet, C. J.; Tchabanenko, K. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4727-4733.

Tabla 26: Condiciones de bencilación de la amida secundaria **263**.

Entrada	Condiciones (equiv)	Disolvente	Temperatura/°C	Resultado
1	BnCl (1.1), Et ₃ N (1.5)	CH ₂ Cl ₂	0	s.p.
2	BnCl (1.2), NaH (1.5)	DMF	t.a.	Mezcla compleja
3	BnOH (1.2), PPh ₃ (1.2), DIAD (1.2)	THF	t.a.	Mezcla compleja

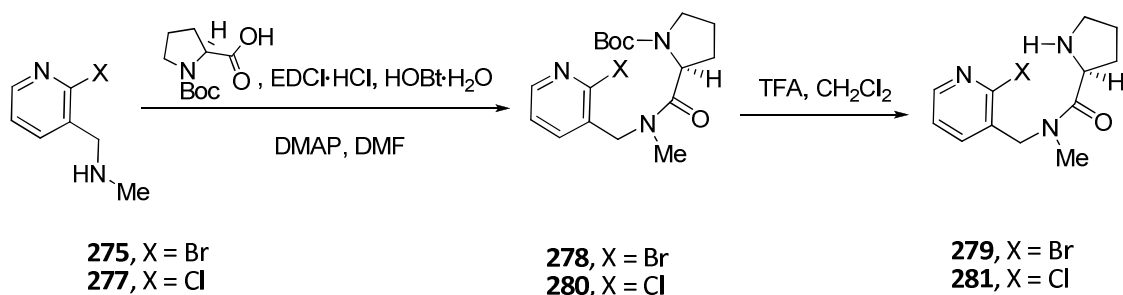
Al igual que antes, las dificultades encontradas en el proceso de N-bencilación de la amida **263** se atribuyen al encubrimiento estérico que afecta al nitrógeno amídico. Por ello, decidimos sustituir el bencilo de la amida terciaria **273** por un grupo más pequeño como un metilo, lo que facilitaría su síntesis.

La preparación de la amina secundaria metilada se llevó a cabo mediante una N-Alquilación reductora. El tratamiento de los aldehídos **213** y **215** con exceso de metilamina en tolueno a reflujo, en un matraz provisto de Dean-Stark para permitir la eliminación de agua mediante una destilación azeotrópica, dio las iminas **274** y **276** en excelentes rendimientos (90% para el caso del Cl y cuantitativo para el Br), que se emplearon sin necesidad de purificación en la reacción siguiente. Se disolvieron ambas en MeOH y se redujeron mediante el tratamiento con NaBH₄ a las aminas **275** y **277** en muy buenos rendimientos (esquema 101).

**Esquema 101.**

Los espectros de ^1H RMN de los intermedios **274** y **276** muestran como señales más características los dobletes ($^4J = 1.3$ Hz) a 3.58 ppm para los metilos de ambos compuestos, y los tetrapletes a 8.58 y 8.62 ppm ($^4J = 1.3$ Hz) para los protones de la imina, respectivamente. En el caso de las aminas, destaca la aparición de singletes anchos a 1.66 y 2.10 ppm para los hidrógenos del grupo amino y los singletes a 3.82 y 3.85 ppm para los hidrógenos metilénicos de **275** y **277**.

Teniendo en cuenta nuestra experiencia sobre la formación de enlaces de amida, decidimos emplear como agente condensante la EDCI·HCl por ser de más fácil manejo y dar buenos resultados. Así, tratamos nuestras halopiridinaminas **275** y **277** con EDCI·HCl (1.2 equiv), HOBT·H₂O (1.2 equiv) y DMAP (0.1 equiv) en DMF durante 24 h. En este caso, en contraposición con los casos de las aminas dibencílicas **268** y **270**, si logramos formar el enlace amida entre la amina secundaria y el ácido carboxílico de la Boc-L-prolina de manera satisfactoria (esquema 102).

**Esquema 102.**

Obtuvimos de esta manera las amidas terciarias esperadas en rendimientos del 79% para el derivado bromado y del 78% para el clorado. En ambos casos se observan mezclas de rotámeros, en proporciones de (60:40) y (80:20) respectivamente, debidos tanto al enlace amida como al carbamato, lo que se puso de manifiesto en el espectro de ^1H -RMN por el ensanchamiento y duplicación de algunas señales. Así, podemos destacar en el caso de **278** los 4 singletes a 3.18, 3.13, 3.04 y 2.98 ppm para el *N*-Me que, en el caso de **280** resuenan a 3.17, 3.13, 2.98 y 2.93 ppm.

Una vez conseguida la introducción de la Boc-L-prolina, ya sólo quedaba la desprotección de ésta y la ciclación final para la obtención del anillo diazepínico. La desprotección del nitrógeno pirrolidínico se llevó a cabo mediante el tratamiento de **278** y **280** con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente durante 30 min, obteniéndose los productos **279** y **281** en rendimientos excelentes del 98 y 89% respectivamente (esquema 102).

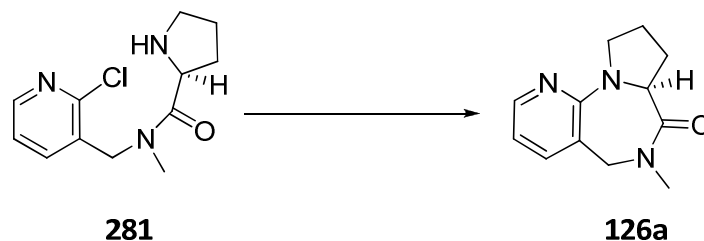
Lo más relevante de sus espectros de ^1H -RMN es la mejora de la resolución y la desaparición de las señales características del grupo *Boc*. Además, en el espectro de protón cabe destacar la presencia de dos singletes a 3.04 y 3.10 ppm para los protones del N-metilo para **279** y a 3.01 y 3.07 ppm para **281**, cuyo desdoblamiento es de nuevo consecuencia de la presencia de los rotámeros en torno al enlace de amida.

Obtención de 126a.

Para el paso de ciclación intentamos los mismos tipos de reacción que los empleados en el caso de la amida secundaria **264**: una ciclación mediante una reacción de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ y una N-Arilación de aminas intramolecular catalizada por un metal. Teniendo en cuenta que la posición por la que queremos cerrar el ciclo es una posición activada en el anillo piridínico, lo primero que nos planteamos fue la formación del enlace C-N mediante una sustitución nucleófila aromática.

En una primera aproximación tratamos la amina **281** con $i\text{PrOH}$ a 70 °C, pero ésta no experimentó variación en el transcurso de la reacción (entrada 1, tabla 27).¹²⁵ Sin embargo, al introducir una base como el KO^tBu y llevar a cabo la reacción en

tolueno a 110 °C, obtuvimos la benzodiazepina **126a** aunque en bajo rendimiento (entrada 2, tabla 27). Para la optimización de las condiciones de ciclación nos planteamos el empleo de un agente que favoreciese la reacción de sustitución como el yoduro de sodio, con el fin de que se produjese un intercambio de halógeno seguido de la reacción de S_NAr. Al tratar el compuesto **281** con NaI en DMF a 90 °C, obtuvimos el compuesto ciclado **126a** en un rendimiento del 20% (entrada 3, tabla 27), que no se consiguió incrementar después de 140 h en presencia de una base como el carbonato potásico (K₂CO₃) (entrada 4, tabla 27), y lo mismo sucedió al cambiar la DMF por dioxano (entrada 5, tabla 27). La combinación del NaI y K₂CO₃ resultó ser más eficaz al utilizar DMSO como disolvente dando lugar a la diazepina **126a** en un 36% después de calentar a 90 °C durante 48 h (entrada 6, tabla 27), resultado que se vio mejorado al aumentar la temperatura de reacción a 110 °C en tan sólo 24 h (entrada 7, tabla 27). En la búsqueda de las condiciones óptimas de ciclación, se obtuvo un mejor resultado al usar la trietilamina en lugar del carbonato potásico (entrada 8, tabla 27). Finalmente, ensayamos la reacción de N-Arilación intramolecular catalizada por Pd.^{111,143} Sin embargo, la reacción en las condiciones de la entrada 9 se produjo en menor rendimiento, debido fundamentalmente a las dificultades encontradas en la purificación, que resultó especialmente engorrosa por el parecido R_f que presentan la benzodiazepina **126a** y el ligando empleado (entrada 9, tabla 27).

Tabla 27: Condiciones ciclación **281**.

Entrada	Condiciones (equiv)	Temperatura/°C	Tiempo/h	Producto (rdto)
1	<i>i</i> PrOH	70	24	281
2	KO ^t Bu (2), PhMe	110	48	126a (16)
3	NaI (1), DMF	90	24	126a (20)
4	NaI (1), K ₂ CO ₃ (1), DMF	90	140	126a (18)
5	NaI (1), K ₂ CO ₃ (1), Dioxano	90	60	126a (14)
6	NaI (1), K ₂ CO ₃ (1), DMSO	90	48	126a (36)
7	NaI (1), K ₂ CO ₃ (1), DMSO	110	24	126a (45)
8	NaI (1), Et ₃ N (1), DMSO	110	24	126a (57)
9	Pd(OAc) ₂ (0.2), KO ^t Bu (2), tolu- BINAP (0.4), PhMe	110	7	126a (38)

Por tanto, podemos concluir que las condiciones óptimas para la ciclación de nuestra amida **281** son aquellas en las que empleamos NaI para favorecer las sustitución, Et₃N como base y DMSO como disolvente a 110 °C durante 24 horas, obteniéndose la benzodiazepina **126a** en un rendimiento del 57%.

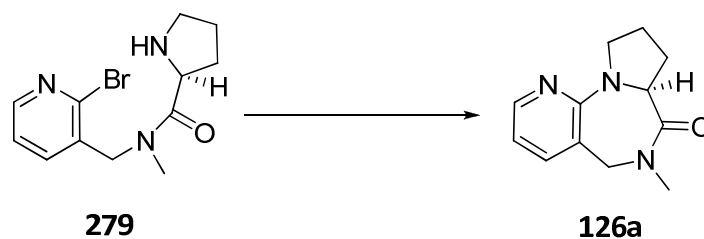
La benzodiazepina **126a**, es ópticamente activa {[α]_D²⁰ = - 35.8 (c 1, CH₂Cl₂)} y su pureza enantiomérica se determinó mediante análisis en un hplc provisto de una

columna quiral, que dio lugar a un cromatograma con un solo pico, indicativo de la existencia de un único enantiómero, que se corresponde con un exceso enantiomérico superior al 99 %.

Globalmente, podemos concluir que hemos llevado a cabo la síntesis enantioselectiva de la piridopirrolodiazepinona deseada **126a** en un 36% de rendimiento global para un proceso de 5 etapas a partir del 2-cloropiridin-3-carbaldehído comercial **215**.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción en las que se lleva a cabo la ciclación de forma satisfactoria para el derivado clorado, decidimos llevar a cabo algún ensayo de ciclación con el sustrato bromado **279** para comparar resultados. En una primera aproximación, tratamos **279** con KO^tBu en tolueno a 110 °C con la idea de que, por verse favorecida la reacción por la presencia del Bromo (el enlace C-Br es más lábil), no fuese necesario ningún aditivo ni catálisis, sin embargo obtuvimos **126a** en tan solo un 29% de rendimiento (entrada 1, tabla 28). A la vista del bajo rendimiento obtenido nos planteamos el empleo de las condiciones estándar para este tipo de reacciones, de manera que tratamos **279** con NaI y K₂CO₃ como base en DMSO a 90 °C, obteniendo **126a** en un 45% de rendimiento, como se muestra en la tabla (entrada 2, tabla 28).

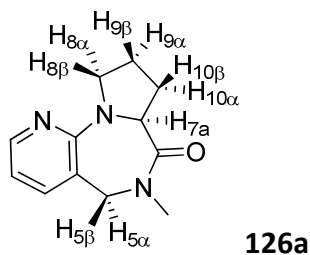
Tabla 28: Condiciones ciclación **279**.



Entrada	Condiciones (equiv)	Temperatura/°C	Tiempo/h	Resultado (%)
1	KO ^t Bu (2), PhMe	110	7	126a (29)
2	NaI (1), K ₂ CO ₃ (1), DMSO	90	8	126a (45)

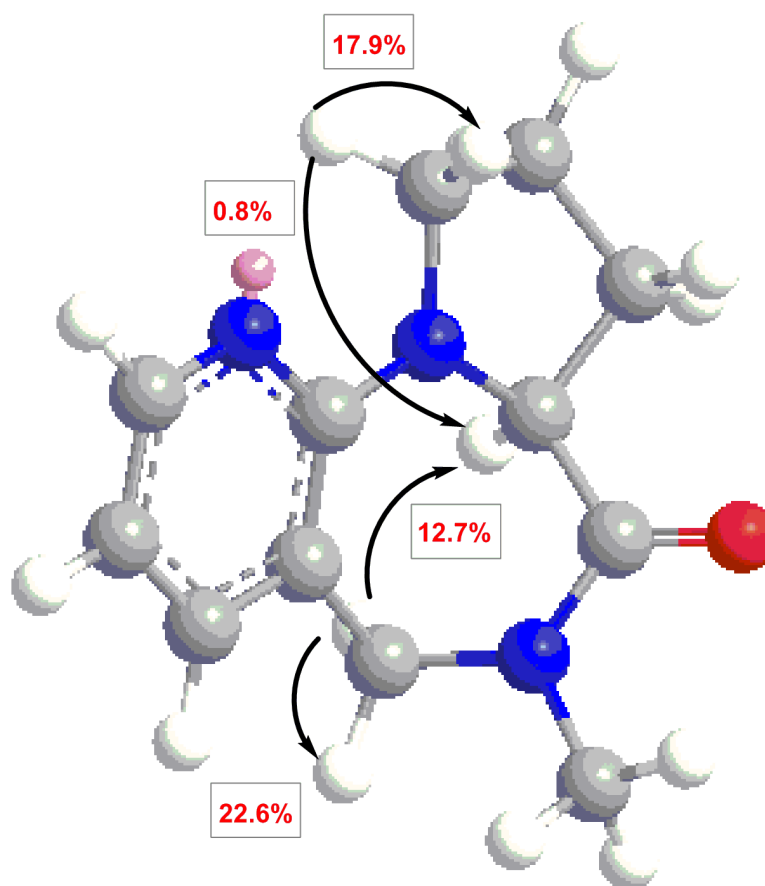
En este caso, concluimos que hemos llevado a cabo la síntesis enantioselectiva de la benzodiazepina deseada **126a** en un 25% de rendimiento global para un proceso de 6 etapas a partir de la 2-bromopiridina comercial.

Para la confirmación estructural de **126a** se llevaron a cabo experimentos de RMN mono (¹H, ¹³C y dept) y bidimensionales, tanto homonucleares (COSY) como heteronucleares (HMQC y HMBC) que permitieron la asignación de las señales de RMN más significativas, como se muestra en la tabla 29.

Tabla 29: Datos Espectroscópicos de **126a**.

Posición	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
$N_6\text{-CH}_3$	34.04	3.07 (s)
2	147.80	8.06 (dd, $J = 4.8$ y 1.6 Hz)
3	111.10	6.46 (dd, $J = 7.1$ y 4.8 Hz)
4	135.92	7.11 (dd, $J = 7.1$ y 1.6 Hz)
5	52.76	α : 5.38 (d, $J = 16.4$ Hz) β : 3.62 (d, $J = 16.4$ Hz)
7a	57.36	5.03 (dd, $J = 6.8$ y 4.6 Hz)
8	28.15	α : 2.70-2.62 (m) β : 2.07-1.97 (m)
9	22.88	α : 2.07-1.97 (m) β : 1.95-1.86 (m)
10	48.02	3.70-3.57

Esta asignación completa fue posible gracias a una serie de experimentos nOe en un espectrómetro de 500 MHz. Como se muestra en la figura 70, la irradiación de la señal a 5.38 ppm ($H_{5\alpha}$) produjo un incremento del 23.6% en el doblete a 3.62 ppm ($H_{5\beta}$) y uno del 12.7% en el doblete a 5.03 ppm (H_{7a}) lo que nos permitió asignar la configuración relativa entre dichos protones. Asimismo, la irradiación del multiplete a 2.70-2.62 ppm ($H_{8\alpha}$) produjo un incremento del 0.8% en el doblete a 5.03 ppm (H_{7a}) y uno del 17.9% en el multiplete a 2.08-1.97 ppm ($H_{8\beta}$).



126a

Figura 70. Conformación de mínima energía (MM2) y datos del 1D-nOe del compuesto **126a**.

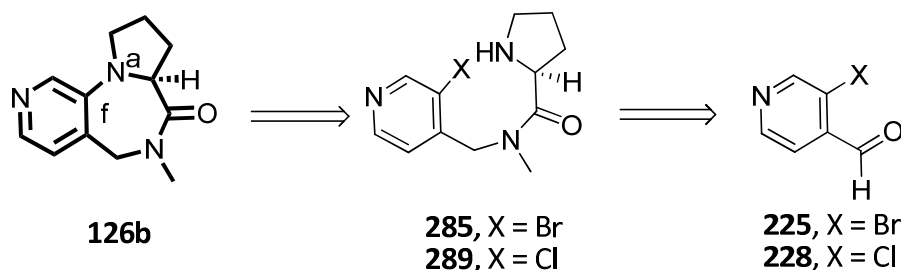
Una vez concluida la síntesis del compuesto **126a**, el siguiente objetivo que abordamos fue la preparación de los restantes isómeros de la serie, aquellos en los que el nitrógeno va variando de posición en el anillo de piridina.

2. Síntesis de la (7a*S*)-6-metil-5,6,7a,8,9,10-hexahidro-7*H*-pirido[4,3-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-ona (**126b**).

El siguiente objetivo de esta sección sería por tanto, la preparación de forma eficiente y rápida de la benzodiazepina **126b**, en la que fusión del anillo diazepínico al anillo de piridina se produce ahora a través del enlace C₄-C₃.

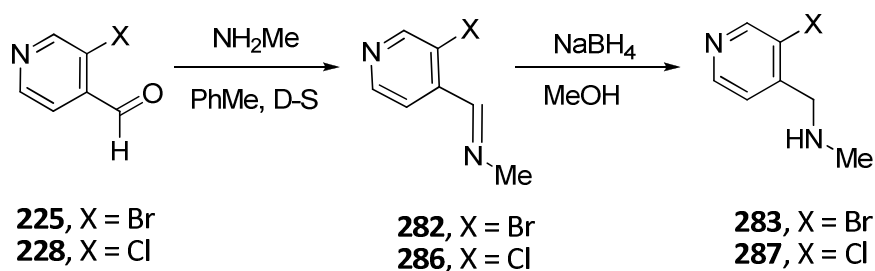
Este tipo de compuestos por estar escasamente explorados constituyen un objeto interesante de estudio, sobre todo teniendo en cuenta los precedentes descritos en la introducción, que convierten a este tipo de estructuras en farmacóforos interesantes con una amplia potencialidad farmacológica.

Para la síntesis de este compuesto, aplicamos la misma estrategia sintética que para el caso de la preparación de **126a** en la que, en una primera etapa se introduce la unidad de prolina a través de una reacción de condensación, seguida de la etapa clave de ciclación que se llevaría a cabo a través de una N-arilación, tal y como se muestra en el esquema 103:



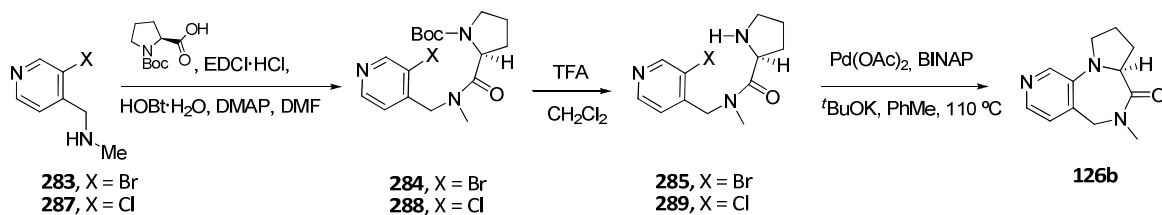
Esquema 103.

Las aminas requeridas se prepararon a partir de los correspondientes aldehídos **225** (preparado a partir de la correspondiente 3-bromopiridina según se mostró en el esquema 74, pág. 167) y **228**. El tratamiento con metilamina en tolueno a reflujo en un matraz provisto de Dean-Stark produjo las iminas intermedias **282** y **286**, que por posterior reacción con NaBH₄ en metanol a temperatura ambiente dieron lugar a las aminas **283** y **287** en rendimientos del 75% y 55% respectivamente, para las dos etapas (esquema 104).

**Esquema 104.**

En los espectros de protón de las iminas intermedias **282** y **286**, podemos destacar los dobletes a 3.61 y a 3.60 ppm para los metilos de cada una de ellas. En el caso de las aminas **283** y **287** es significativa la presencia de los singletes a 3.28 y 3.86 ppm para los hidrógenos de cada uno de los metilenos. En los espectros de ^{13}C -RMN es significativa la aparición de los picos a 54.84 y 51.70 ppm respectivamente para los metilenos.

Una vez obtenidas las aminas iniciales, el siguiente paso sería el de la introducción de la Boc-L-prolina mediante la formación de un enlace de amida entre el nitrógeno de la amina y el ácido carboxílico del aminoácido. Para esto, empleamos las condiciones conocidas para este tipo de sustratos como es el empleo de una carbodiimida ($\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$), cuya urea es parcialmente soluble en agua, hidroxibenzotriazol hidratado ($\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$) y dimetilformamida (DMF) como disolvente.¹⁰⁴ En un primer ensayo con la amina **283** obtuvimos un rendimiento del 71%, que se consiguió elevar adicionando dimetilaminopiridina (DMAP) en cantidades catalíticas, obteniendo de este modo la amida **284** en un 88% de rendimiento. En estas condiciones optimizadas la amina clorada **287** dio la amida correspondiente en un módico rendimiento del 69% (esquema 105).



Esquema 105.

En este caso la interpretación de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN fue más compleja, debido al desdoblamiento y ensanchamiento de algunas señales por la presencia de rotámeros tanto en la amida terciaria como en el carbamato del grupo protector. Esto se evidenció en el caso de **284** por la presencia de 4 singletes a 3.19, 3.10, 3.05 y 3.0 ppm para los hidrógenos del N-Me en el que los rotámeros se observan en una proporción de (70:30). En el caso de **288** aparecen 4 singletes a 3.19, 3.11, 3.05 y 3.0 ppm para los hidrógenos del N-Me, con una proporción de rotámeros de (60:40).

Una vez preparada la amida terciaria procedimos a desproteger el nitrógeno de la pirrolidina mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano, obteniendo las aminas **285** y **289** en un rendimiento cuantitativo y del 79% respectivamente (esquema 105).

En este caso, al desaparecer el *Boc*, los espectros se simplifican ya que sólo presentan los rotámeros del enlace amida presente en la molécula. Es significativa la simplificación de las señales para los hidrógenos del N-Metilo ya que aparecen como dos singletes a 3.07 y a 3.03 ppm para el caso de la molécula bromada **285**, y a 3.06 y 3.01 ppm para el caso de la clorada **289**. También hay que señalar la desaparición de los picos característicos del grupo protector entre 1.4 y 1.5 ppm. En los espectros de masas de ionización química aparecen picos a $m/z = 299$ (7%) para **285** y a $m/z = 254$ (34%) para **289**, que corresponden al ion molecular más una unidad de masa ($[\text{M} + \text{H}]^+$) como es característico en esta técnica.

Por último llevamos a cabo la reacción de ciclación. En este caso, al no ser la posición 3 una posición activada en piridinas para la sustitución nucleófila aromática

decidimos ensayar directamente con condiciones de catálisis metálica.¹⁵⁰ Tomando como referencia unas condiciones empleadas por Beccalli para la construcción de ciclos de 7 eslabones mediante una reacción de N-Arilación catalizada por Pd,¹¹¹ tratamos nuestros dos precursores **285** y **289** con acetato de paladio (0.2 equiv) como catalizador, BINAP (0.4 equiv) como ligando bidentado y KO^tBu (2 equiv) como base, en tolueno a 110 °C obteniéndose la benzodiazepinona **126b** deseada en rendimientos del 44% y el 40% respectivamente (esquema 106)

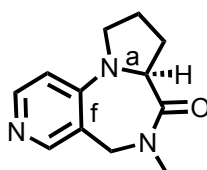
La diazepinona **126b** fue fácilmente identificable en ¹H-RMN por a la presencia de dos dobletes a 5.46 y 3.67 ppm (*J* = 16.6 Hz) para los protones metilénicos bencílicos, observándose un gran desplazamiento a campo bajo en el primero de ellos y a campo alto en el otro, respecto a las correspondientes señales metilénicas de sus precursores. En el espectro de masas de ionización química podemos destacar la presencia de un pico a 218 (100%) para el ion [M + H]⁺.

Podemos concluir que hemos llevado a cabo la síntesis de la nueva benzodiazepinona **126b** en un rendimiento global de 17% para un proceso de 6 etapas a partir de la 3-bromopiridina comercial **224**, y un rendimiento del 12% para un proceso de 5 etapas a partir del 3-cloroisonicotinaldehído **228**.

¹⁵⁰ Algún ejemplo de N-Arilación catalizada por metales en 3-bromopiridinas. (a) Catalizada por Cu: Edmondson, S. D.; Mastracchio, A.; Cox, J. M.; Eiermann, G. J.; He, H.; Lyons, K. A.; Patel, R. A.; Patel, S. B.; Petrov, A.; Scapin, G.; Wud, J. K.; Xu, S.; Zhu, B.; Thornberry, N. A.; Roy, R. S.; Weber, A. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4097–4101. (b) Catalizada por Pd: Miller-Moslin, K.; Peukert, S.; Jain, R. K.; McEwan, M. A.; Karki, R.; Llamas, L.; Yusuff, N.; He, F.; Li, Y.; Sun, Y.; Dai, M.; Perez, L.; Michael, W.; Sheng, T.; Lei, H.; Zhang, R.; Williams, J.; Bourret, A.; Ramamurthy, A.; Yuan, J.; Guo, R.; Matsumoto, M.; Vattay, A.; Maniara, W.; Amaral, A.; Dorsch, M.; Kelleher, J. F. III. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3954–3968.

3. Síntesis de la (7a*S*)-6-metil-7a,8,9,10-tetrahidro-5*H*-pirido[3,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-ona (**126c**).

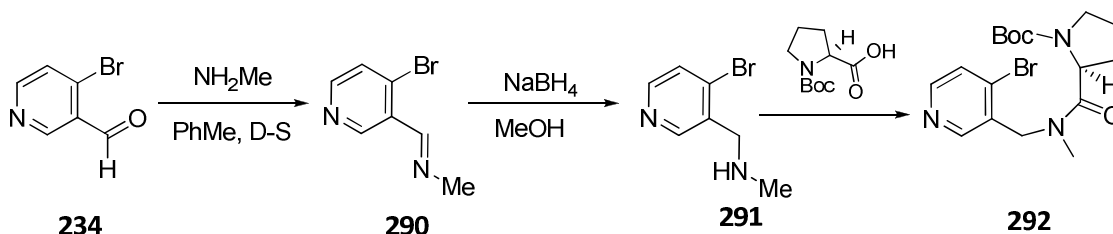
Finalmente, para completar la serie de isómeros propuesta, decidimos abordar la síntesis de la última de las estructuras objetivo, la benzodiazepinona **126c** (Figura 71).



126c

Figura 71.

Para la síntesis de este compuesto, la estrategia que nos planteamos fue idéntica a la de **126a** y **126b**, por lo que en primer lugar preparamos el aldehído de partida **234** a partir de la sal de la bromopiridina correspondiente, siguiendo la metodología descrita en el esquema 76 (pág 169).¹¹⁹ La N-alquilación reductora de metilamina con el aldehído **234** se llevó a cabo en tolueno seguido de tratamiento con NaBH₄ en metanol, produciendo la amina secundaria correspondiente **291** en un 79% de rendimiento (esquema 106).



Esquema 106.

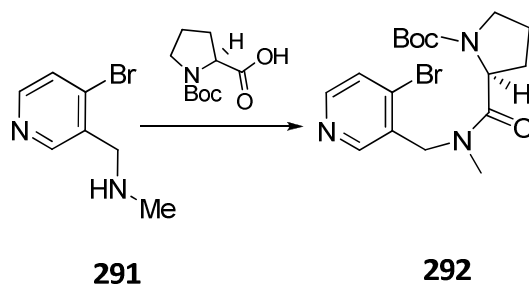
La identificación tanto de la amina secundaria como de la imina intermedia, se llevó a cabo mediante experimentos de ¹H-RMN, en los que destaca el singlete a 3.69

ppm para los 3 hidrógenos del metilo de la imina **290**, y el singlete a 3.86 ppm para los protones metilénicos en el caso de **291**.

La introducción de la Boc-L-prolina en nuestro sistema se llevó a cabo en las mismas condiciones que para los demás isómeros de la serie: EDCI·HCl y HOBt hidratado como activantes, DMAP en cantidades catalíticas y DMF como disolvente, que condujo al compuesto deseado **292** mezclado con productos secundarios de reacción difíciles de separar (entrada 1, tabla 29).

Con el fin de optimizar estas condiciones tratamos de identificar la impureza en el espectro de protón, que mostró un incremento de señales en la zona aromática, que atribuimos al hidroxibenzotriazol, lo que nos llevó a prescindir de este componente en el coctel de reacción. Cuando tratamos la amina **291** con la EDCI·HCl, DMAP y DMF (entrada 2 de la tabla 29) observamos la obtención del compuesto **292** en un moderado rendimiento del 45% pero con la pureza necesaria. La sustitución de la DMF por CH₂Cl₂¹⁵¹ no produjo ninguna mejora en la eficiencia de la reacción, obteniéndose de nuevo **292** en un 45% de rendimiento (entrada 3, tabla 29).

¹⁵¹ Ok, D.; Li, Ch.; Abbadie, C.; Felix, J. P.; Fisher, M. H.; García, M. L.; Kaczorowski, G. J.; Lyons, K. A.; Martin, W. J.; Priest, B. T.; Smith, M.; Williams, B. S.; Wyvratt, M. J.; Parsons, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1358-1361.

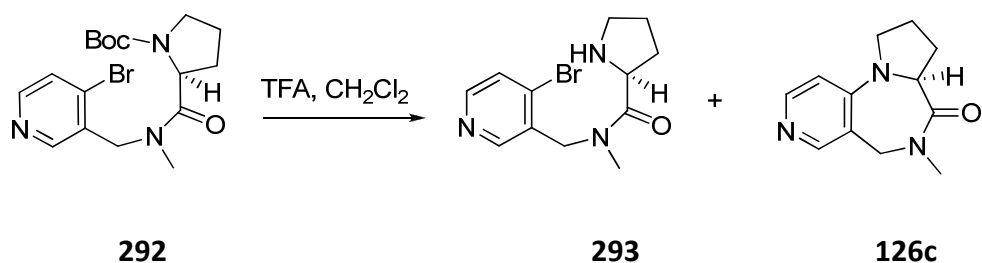
Tabla 29: Condiciones de formación del enlace amida.

Entrada	Condiciones (equiv)	Disolvente	Resultado (%)
1	EDCI·HCl (1.2), DMAP (0.2), HOBT·H ₂ O (1.2)	DMF	292 (impuro)
2	EDCI·HCl (1.2), DMAP (0.2)	DMF	292 (45)
3	EDCI·HCl (1.2), DMAP (0.2)	CH ₂ Cl ₂	292 (45)

La amida obtenida **292** se identificó fácilmente en el espectro de ¹H-RMN por la presencia de cuatro singletes a 1.48, 1.47, 1.46 y 1.41 ppm para los nueve protones del grupo *tert*-butoxicarbonilo (*Boc*), así como por la presencia de cuatro señales a 4.75, 4.65, 4.57-4.51 y 4.42 ppm para el H_α de la Boc-L-prolina. También cabe destacar la presencia de los picos a 28.39 y a 28.26 ppm en el espectro de ¹³C-RMN para los metilos del grupo protector, así como el pico a 173.02 ppm para el carbonilo del enlace amida formado. Es importante destacar la existencia de rotámeros en la amida terciaria en una proporción (80:20) que coexisten con los correspondientes del carbamato, lo que se aprecia fácilmente en el RMN de protón y de carbono por el desdoblamiento y ensanchamiento de algunas señales: un ejemplo claro de esto lo constituyen los cuatro singletes que resuenan a 3.01, 3.05, 3.10 y 3.13 ppm para el *N*-metilo en el espectro de protón.

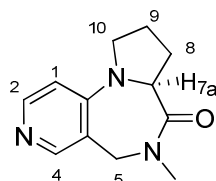
El tratamiento del carbamato **292** con TFA en diclorometano a temperatura ambiente durante 30 minutos condujo a la obtención de dos compuestos: el producto de desprotección **293** en un 25%, y el compuesto ciclado **126c** en un 22%. La identificación de este último se hizo por la observación en el espectro de protón de las

señales típicas de un sistema rígido, como son los dobletes a 5.39 y 3.70 ppm ($J = 16.6$ Hz) para los hidrógenos metilénicos. También observamos la desaparición del bromo en el espectro de ionización química, con un pico a $m/z = 218$ (100%) para el ion $[M + H]^+$ de la benzodiazepinona.



Esquema 107.

Para confirmar que el producto minoritario es efectivamente la molécula ciclada **126c**, realizamos experimentos de nOe en un espectrómetro de 500 MHz ya que para el compuesto cíclico los protones se encontrarían más próximos y se esperaría una correlación entre los protones aromáticos y alifáticos, que no sería de esperar en un derivado acíclico. Para ello, en primer lugar, se asignaron las señales diagnóstico mediante experimentos de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y dept, como se muestra en la tabla 30:

Tabla 30: Datos espectroscópicos de **126c**.

Posición	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
$N_6\text{-CH}_3$	34.67	3.08 (s)
5	51.10	α : 5.39 (d, $J = 16.6$ Hz) β : 3.70 (d, $J = 16.6$ Hz)
7a	58.68	5.10 (dd, $J = 7.0$ y 4.5 Hz)
8	27.92	2.11-1.95 (m)
9	23.33	2.11-1.95 (m) 2.69-2.64 (m)
10	49.24	3.35-3.32
1	107.88	6.30 (d, $J = 5.8$ Hz)
2	147.89	8.13 (d, $J = 5.8$ Hz)
4	149.93	7.94 (s)

Cuando se irradió el doblete a 8.13 ppm (H_2) se observó un incremento del 2.5% en el doblete a 6.30 ppm (H_1); del mismo modo, cuando se irradió dicho doblete a 6.30 ppm se pudo apreciar un incremento del 7.8% en el multiplete a 3.35-3.32 ppm (H_{10}). Finalmente al irradiar el singlete a 7.94 ppm (H_4) se produjo un incremento del 3.5% en el doblete a 3.70 ppm (H_5). Todos estos datos son compatibles con un sistema cíclico ya que, una estructura abierta no sería esperable que se produjese efecto nOe entre los protones aromáticos y los alifáticos del anillo de pirrolidina.

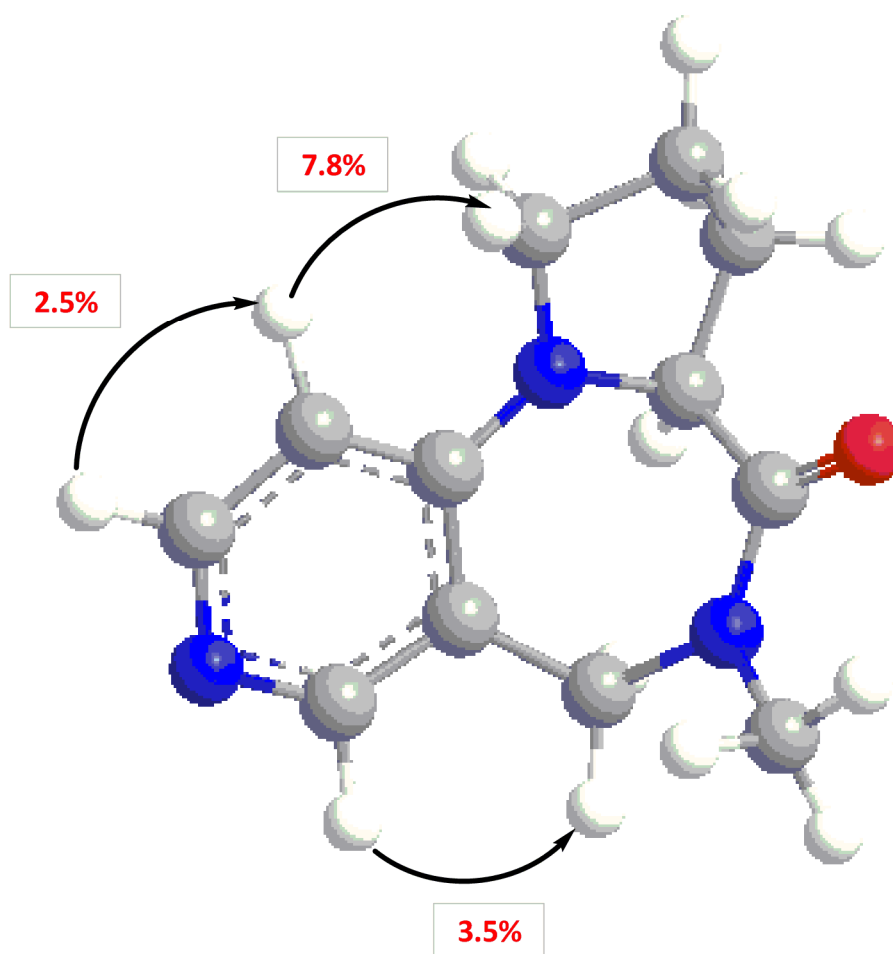
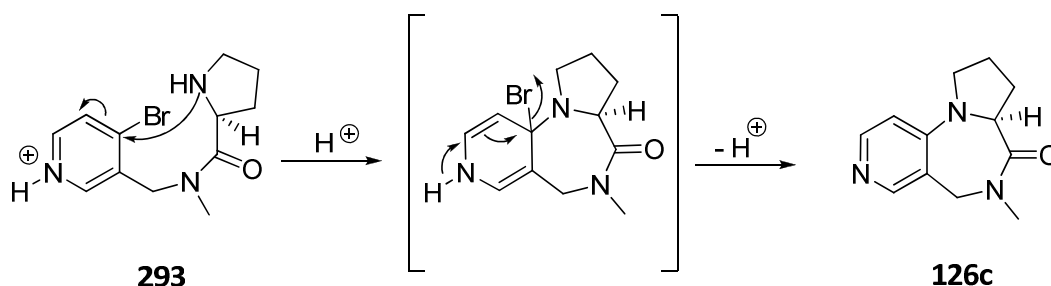
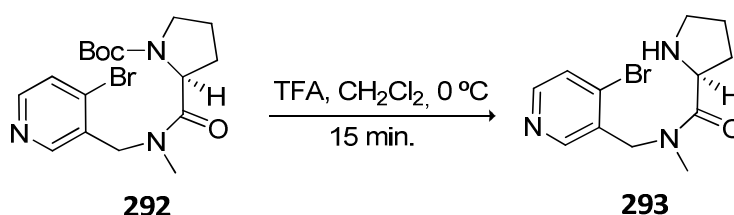


Figura 72. Conformación de mínima energía (MM2) y datos del 1D-nOe del compuesto 126c.

El que se produjese espontáneamente la ciclación lo explicamos mediante un mecanismo en el que, debido al medio ácido de la reacción, el nitrógeno piridínico se protona haciendo al anillo más deficiente en electrones lo que favorece la S_NAr , por un ataque en *ipso* al bromo con posterior salida de éste, dando lugar así al compuesto ciclado (esquema 108).

**Esquema 108.**

Con el fin de mejorar el rendimiento de la ciclación, decidimos realizar los pasos de desprotección y ciclación por separado. Por ello, llevamos cabo la desprotección de **292** con TFA en diclorometano a menor temperatura. Así, se disolvió el carbamato **292** en diclorometano, se llevó a 0 °C en un baño de hielo-agua y se le añadió el TFA lentamente. Al cabo de 15 minutos, pudimos observar por TLC que se había consumido toda la sustancia de partida, obteniéndose el producto de desprotección **293** en un 95% (esquema 109).

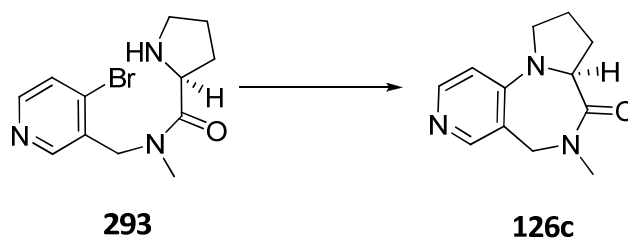
**Esquema 109.**

En este caso, fue fácil determinar que se había obtenido el compuesto de desprotección. Lo primero que llamó nuestra atención en el espectro de ^1H -RMN fue el ensanchamiento y desdoblamiento de algunas de las señales, en menor grado que en el carbamato **292**, lo que es claramente indicativo de la presencia de rotámeros en el enlace amida (75:25), lo que sólo es posible en una estructura abierta. Además, cabe destacar la presencia de dos dobletes a 4.88 y 4.63 ppm ($J = 15.6$ Hz) para el metileno. También es relevante la presencia de un multiplete a 4.02-3.97 ppm para el H_{7a} . Finalmente, en el espectro de masas de ionización química se aprecia un pico a $m/z = 298$ (100%) para $[\text{M} + \text{H}]^+$, que muestra la presencia del grupo isotópico característico

del bromo. Podemos concluir, por tanto que hemos conseguido aislar el precursor **293** sin que experimente la ciclación en el medio de reacción.

Finalmente, una vez aislada la amida **293** se sometió a diversas condiciones de ciclación. En primer lugar, nos planteamos el llevar a cabo la ciclación a través de una sustitución nucleófila aromática mediante el tratamiento de la amida **293** con yoduro sódico, carbonato potásico como base y DMSO como disolvente (entrada 1, tabla 31), pero no observamos evolución de la sustancia de partida, lo que indica que la posición 4 no está tan activada como la 2 para este tipo de reacciones. Por ello, decidimos abordar la ciclación mediante una *N*-arilación intramolecular catalizada por un metal. En un primer ensayo, tratamos la amida **293** con acetato de Pd, KO^tBu y BINAP en tolueno a 110 °C (entrada 2, tabla 31) lo que condujo a la obtención del compuesto benzodiazepínico **126c** en muy bajo rendimiento mezclado con otros compuestos secundarios. El descenso de la temperatura de reacción pensamos que podría evitar en gran medida el desarrollo de reacciones no deseadas, por lo que tratamos **293** con Pd₂(dba)₃ (0.05 equiv) como catalizador, Cs₂CO₃ (4.2 equiv) como base, BINAP (0.2 equiv) como ligando bidentado y tolueno a 80 °C obteniendo en este caso el compuesto deseado **126c** en un excelente rendimiento del 91% (entrada 3, tabla 31).¹⁵²

¹⁵² Boschi, F.; Camps, P.; Comes-Franchini, M.; Muñoz-Torrero, D.; Ricci, A.; Sánchez, L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 3739-3754.

Tabla 31: Condiciones de ciclación de **293**.

Entrada	Condiciones (equiv)	Disolvente	Temperatura/°C	Resultado (%)
1	NaI (1), K ₂ CO ₃ (1),	DMSO	90	293
2	Pd(OAc) ₂ (0.2), KO ^t Bu (2), BINAP (0.4)	Tolueno	110	126c (trazas)
3	Pd ₂ (dba) ₃ (0.05), Cs ₂ CO ₃ (4.2), BINAP (0.2)	Tolueno	80	126c (91)

La benzodiazepina **126c**, es ópticamente activa $\{[\alpha]_D^{20} = -57.8 (c\ 1, CH_2Cl_2)\}$ y su pureza enantiomérica se determinó mediante análisis en un hplc provisto de una columna quiral, que dio lugar a un cromatograma con un solo pico, indicativo de la existencia de un único enantiómero, que se corresponde con un exceso enantiomérico superior al 99%.

Podemos concluir por tanto, que hemos llevado a cabo la síntesis enantioselectiva de la (7*aS*)-6-metil-5,6,7*a*,8,9,10-hexahidro-7*H*-pirido[3,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-ona **126c** a partir del hidrocloreto de la 4-bromopiridina **234** mediante una ruta sintética en 6 etapas con un rendimiento global del 17%.

IV. Ensayos Biológicos

1. Predicción de propiedades farmacocinéticas.

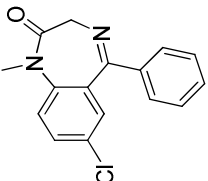
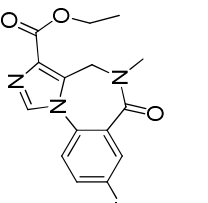
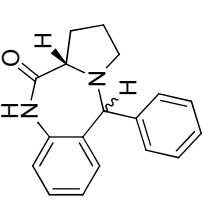
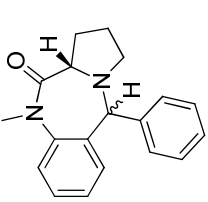
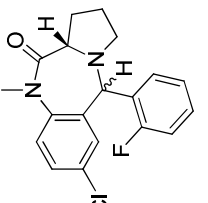
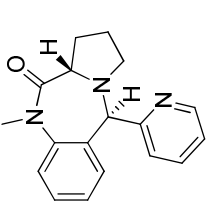
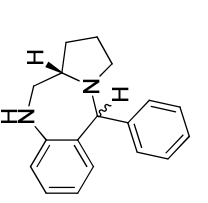
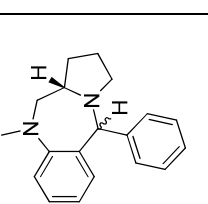
Teniendo en cuenta el gran número de fármacos existentes con estructuras similares a los compuestos que hemos sintetizado, nos hemos planteado la realización de diversos ensayos biológicos para determinar si podrían desarrollar actividades farmacológicas interesantes.

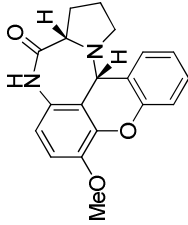
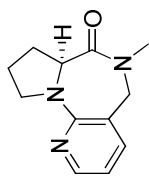
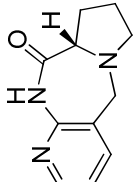
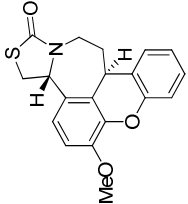
Debido al gran número de fármacos que contienen en su estructura el farmacóforo 5-aril[1,4]benzodiazepinona y al conocimiento que se tiene de su mecanismo de actuación, decidimos centrar nuestro estudio en este tipo de compuestos. De todas maneras, para no limitar a éstos nuestro estudio, también hemos ensayado algún ejemplo de otro tipo de los compuestos preparados, como las piridodiazepinonas.

El primer paso a la hora de determinar si un compuesto podría llegar a ser un fármaco, consiste en el cálculo de algunas de sus propiedades químicas más relevantes, necesarias para su óptima administración y difusión en el organismo.

Por ello, hemos seleccionado algunos de los sustratos que hemos preparado para llevar a cabo el cálculo de algunas de sus propiedades como son el log P, solubilidad... Estos resultados los hemos resumido en la siguiente tabla:

Tabla 32: Análisis químico teórico básico de drogas de referencia (DZP y FLU) y nuevas moléculas

Diazepam	Flumazenilo	117	118	122d	122a	119	120
							
<u>Molinspiration</u> log P: 2.739 MW: 284.746 TPSA: 32.673 nON: 3 nrotb: 1 Volume: 246.537 <u>Osiris</u> Solubility: -4.69 Druglikeness: 5.7 Drugscore: 0.25	<u>Molinspiration</u> log P: 0.86 MW: 303.293 TPSA: 64.44 nON: 6 nrotb: 3 Volume: 257.213 <u>Osiris</u> Solubility: -4.4 Druglikeness: -0.85 Drugscore: 0.51	<u>Molinspiration</u> log P: 2.901 MW: 278.355 TPSA: 32.336 nON: 3 nrotb: 1 Volume: 261.999 <u>Osiris</u> Solubility: -3.34 Druglikeness: 6.52 Drugscore: 0.83	<u>Molinspiration</u> log P: 3.146 MW: 292.382 TPSA: 23.547 nON: 3 nrotb: 1 Volume: 278.942 <u>Osiris</u> Solubility: -3.32 Druglikeness: 6.92 Drugscore: 0.83	<u>Molinspiration</u> log P: 3.915 MW: 344.817 TPSA: 23.547 nON: 3 nrotb: 1 Volume: 297.409 <u>Osiris</u> Solubility: -4.37 Druglikeness: 5.37 Drugscore: 0.69	<u>Molinspiration</u> log P: 1.975 MW: 293.37 TPSA: 36.439 nON: 4 nrotb: 1 Volume: 274.785 <u>Osiris</u> Solubility: -2.55 Druglikeness: 7.17 Drugscore: 0.9	<u>Molinspiration</u> log P: 3.58 MW: 264.372 TPSA: 15.265 nON: 2 nrotb: 1 Volume: 259.817 <u>Osiris</u> Solubility: -3.36 Druglikeness: 4.97 Drugscore: 0.79	<u>Molinspiration</u> log P: 3.825 MW: 278.399 TPSA: 6.476 nON: 2 nrotb: 1 Volume: 276.76 <u>Osiris</u> Solubility: -3.34 Druglikeness: 6.1 Drugscore: 0.8

116	126a	123a	294 ^a
			
<u>Molinspiration</u> log P: 2.607 MW: 322.364 TPSA: 50.804 nONH: 1 nrotb: 1 Volume: 285.688 <u>Osiris</u> Solubility: -4.57 Druglikeness: 6.45 Drugscore: 0.7	<u>Molinspiration</u> log P: 0.468 MW: 217.272 TPSA: 36.439 nONH: 0 nrotb: 0 Volume: 203.351 <u>Osiris</u> Solubility: -1.79 Druglikeness: 7.37 Drugscore: 0.96	<u>Molinspiration</u> log P: 0.223 MW: 203.245 TPSA: 45.228 nONH: 1 nrotb: 0 Volume: 186.408 <u>Osiris</u> Solubility: -1.81 Druglikeness: 6.46 Drugscore: 0.96	<u>Molinspiration</u> log P: 3.531 MW: 339.416 TPSA: 38.777 nONH: 0 nrotb: 1 Volume: 291.414 <u>Osiris</u> Solubility: -5.07 Druglikeness: 3.78 Drugscore: 0.37

a) El compuesto **294** se ha sintetizado durante la realización del Proyecto Fin de Carrera.

El *druglikeness* o farmacosimilitud es un complejo balance de varias propiedades moleculares y características estructurales que determinan si una molécula particular guarda similitud con algún fármaco conocido. Se evalúa basándose en descriptores topológicos u otras propiedades como el log P y los pesos moleculares, mediante una aproximación basada en una lista de fragmentos moleculares diferentes que tienen un valor de *druglikeness* asociado. Su valor se calcula mediante una ecuación matemática en la que se suman los valores de los fragmentos presentes en la nueva estructura.

El *drug score* o puntuación global como fármaco combina la farmacosimilitud, clogP, peso molecular y riesgos tóxicos en un valor que puede ser empleado para valorar “a priori” la potencia global de un compuesto como fármaco. Se calcula mediante una ecuación en la que se multiplican las contribuciones de las propiedades individuales como el log P, el log S...

En un análisis químico teórico básico (log P, solubilidad, etc.) con los programas Molinspiration (<http://www.molinspiration.com/>), y OSIRIS (<http://www.organic-chemistry.org/>) hemos podido observar que todos los parámetros medidos para nuestros sustratos dieron resultados satisfactorios, incluso cuando se comparan con los resultados de los fármacos de referencia Diazepam (DZP) y Flumazenilo (FLU).

También hemos comprobado que todos los compuestos estudiados cumplen la regla del 5. Como hemos comentado anteriormente, esta regla establece que para que una molécula pueda ser “apta” para llegar a ser un fármaco (*drug-like molecule*), ha de cumplir los siguientes requisitos:

- $\text{LogP} \leq 5$
- Molecular weight < 500
- Number of hydrogen bond acceptors < 10
- Number of hydrogen bond donors < 5

A la luz de los resultados, podemos concluir que, *a priori*, las benzodiazepinas que hemos preparado reúnen las condiciones estructurales mínimas para poder llegar

a constituir un potencial fármaco. Además, al comparar los valores de estos parámetros característicos con los que se obtienen en el caso del Diazepam y el Flumazenil, que son fármacos comerciales que actúan como agonista y como antagonista benzodiazepínicos, observamos que en algunos casos, en lo que se refiere a solubilidad, drug score..., hemos obtenido mejores resultados para nuestros compuestos que para éstos lo que, de nuevo, nos reafirma en la hipótesis de la potencialidad farmacológica de nuestros compuestos.

En el proceso de diseño de un fármaco, una vez que se ha comprobado que un compuesto posee los requerimientos farmacocinéticos mínimos necesarios, el paso siguiente consiste en la realización de un ensayo de dicho compuesto con diversos receptores con los que presumiblemente puede interaccionar “*in vitro*”, para que si con estos funciona, dar un paso más y extender la prueba al ensayo “*in vivo*”, buscando en ellos ya una actividad determinada.

Por todo esto, decidimos iniciar nuestro estudio de la potencial actividad biológica, con una serie de ensayos *in vitro* con diversos receptores con los que las benzodiazepinas pueden interaccionar.

2. Ensayos biológicos *in Vitro*

Para el inicio de este estudio, decidimos ensayar nuestros compuestos con receptores acoplados a proteínas G de diversos neurotransmisores como la serotonina, dopamina, GABA_B...

Numerosos ligandos endógenos ejercen su acción biológica mediante la interacción con receptores de membrana plasmática que están asociados a diversas proteínas fijadoras de nucleótidos de guanina (*proteínas G heterotriméricas*), y que se denominan por ello, entre otros, *receptores acoplados a proteínas G (GPCR)*. El mecanismo de actuación de este tipo de sustratos consiste en que la fijación del ligando activa una proteína G, la cual a su vez, activa o inhibe un sistema enzimático que regula la síntesis de segundos mensajeros, o actúa sobre un canal iónico.

El sistema formado por la secuencia receptor-proteína G-sistema efector es enormemente flexible y versátil. Se estima que las GPCR representan la mayor familia de proteínas del genoma humano (alrededor del 2%). Esto provoca que un gran número de sustancias puedan interaccionar con este tipo de receptores asociados a proteínas G, además de que diversos receptores pueden utilizar la misma familia de proteína G y un receptor pueda utilizar distintas familias de proteínas G.

Entre todos ellos, vamos a destacar algunos como los receptores de la serotonina, adenosina, dopamina... ya que en ellos vamos a centrar nuestro primer ensayo *in vitro*.

- a) La **5-Hidroxitriptamina** (serotonina) es un neurotransmisor del que se conocen 7 receptores: 5-HT₁ a 5-HT₇ que a su vez poseen diversos subtipos en 5-HT₁ (5-HT_{1A} a 5-HT_{1F}) y 3 tipos en 5-HT₂. Están localizados principalmente en el SNC, aunque también en el aparato circulatorio y digestivo. Producen efectos farmacológicos en el sistema cardiovascular, en órganos con fibra muscular lisa no vascular, agregación plaquetaria, SNC y sistema nervioso periférico.
- b) **Dopamina**: es la precursora de la noradrenalina y se comporta como neurotransmisor independiente en diversos lugares del sistema nervioso, tanto central como periférico. Se conocen 5 receptores D₁-D₅ (D₁ y D₅ similares entre sí y D₃ y D₄ similares a D₂). Ejercen efectos en el control de la actividad motora, en el sistema nervioso periférico, sistema cardiovascular (vasodilatación) y en el sistema digestivo.
- c) **Adenosina**: Ligando de receptores tipo purinas. Abunda en el espacio extracelular. Se comporta como mensajero metabólico que informa sobre el estado metabólico intracelular de una determinada célula a través de receptores de membrana. Receptores acoplados a proteínas G que además de inhibir la adenilciclase, activan canales de K⁺ e inhiben los de Ca⁺². Están repartidos por todo el cerebro, y ocasionan la reducción de liberación de

neurotransmisores, por lo que la mayoría de su actividad es depresora. También se emplea la adenosina como fármaco antiarrítmico.

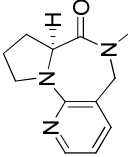
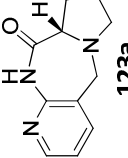
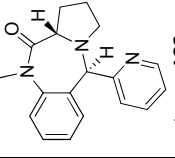
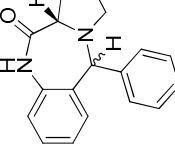
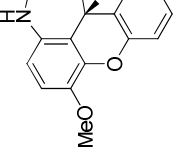
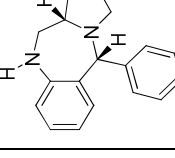
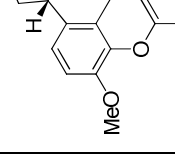
- d) **Cannabinoide:** existen dos tipos de receptores cannabinoides: el CB₁ que está en el SNC y el CB₂ que se encuentra mayoritariamente en células inmunes y escasamente en el SNC. Ejercen efectos sensoriales, antinociceptivo, motóricos, sobre la percepción, cognición, ...

Así, hemos realizado diversos ensayos *in vitro* de algunos de nuestros compuestos con este tipo de receptores para evaluar su posible unión a dichos receptores. Hemos hecho estudios con los receptores de Adenosina (A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃), de Dopamina (D₁, D₂, D₃), en el receptor cannabinoide CB₁, en receptores de serotonina (5-HT_{2A}, 5-HT₇, 5-HT_{2C}) y en el GABA_B.

Los ensayos llevados a cabo para evaluar dicha afinidad fueron ensayos de competición de la unión de radioligandos. Estos estudios se basan en marcar el receptor con un ligando con afinidad conocida por el mismo y que a su vez esté marcado radiactivamente. La afinidad de los nuevos compuestos se calcula mediante el desplazamiento de esta unión radioligando-receptor por los compuestos a estudio, es decir, si los compuestos presentan afinidad por el receptor desplazan al radioligando de su unión al mismo y por tanto se observa un descenso en la señal radiactiva. (La descripción detallada de los radioligandos empleados para cada uno de los receptores se adjunta en la información suplementaria de la Tesis).

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 33: Resultados de Binding de los compuestos ensayados.

Compuesto	 126a	 123a	 trans-122a	 117	 116	 cis-119	 294
Receptor							
A ₁ (1µM)	0	0		0		0	
A _{2A} (1µM)	15	11		0		0	
A _{2B} (1µM)	0	0		0		0	
A ₃ (1µM)	10	12		9		13	
CB ₁ (1µM)	0	0		20		28	
5-HT _{2A} (1µM)	12 ± 3	4	8 ± 2	2	19 ± 2	0	24 ± 3
5-HT ₇ (1µM)	0	0		0		0	
5-HT _{2C} (1µM)	1 ± 3	0	5 ± 3	0	6 ± 1	0	0 ± 4
D ₁ (1µM)	22 ± 4	6	2 ± 3	13	1 ± 1	1	15 ± 1
D ₂ (1µM)	10	7	1 ± 3	28	2 ± 4	0	0 ± 1
D ₃ (1µM)	19 ± 3	22	19 ± 1	40	32 ± 4	17	13 ± 3
GABA _B (10 µM)	3 ± 2	1 ± 4	1 ± 2	1 ± 1	3 ± 4	5 ± 4	2 ± 3

En este tipo de ensayos, se considera activo un compuesto cuando alcanza un valor $\geq 40\%$. Podemos observar por tanto, que nuestros compuestos en general no presentan gran actividad con este tipo de receptores. Los datos más destacados serían:

- El compuesto **cis-119** desplaza un 28% en el receptor cannabinoide (CB_1).
- El compuesto **294** desplaza un 24% en el receptor serotoninérgico $5-HT_{2A}$.
- En el receptor dopaminérgico (D_3) es en el que encontramos los mayores desplazamientos: 40% para **117**, 22% para **123a** y 32% para **116**, siendo éstos los resultados más relevantes.

El que nuestros compuestos no interaccionen con los receptores ensayados, nos lleva a pensar que podrían ser selectivos entonces con el $GABA_A$; lo que además sería esperado, teniendo en cuenta que en el canal iónico en el que se encuentra este receptor también existen moduladores alostéricos como el benzodiazepínico. Además, este receptor tiene una clara relación con este tipo de compuestos, ya que una de las principales actividades desarrolladas por la mayoría de las benzodiazepinas es la ansiolítica, y éste es el receptor que está implicado en todos los procesos relacionados con la neuroquímica de la ansiedad. Además, si así fuese, el hecho de que no hayan interaccionado con los demás receptores, nos estaría indicando la existencia de cierta selectividad respecto a este receptor.

3. Ensayos biológicos *in Vivo*

Una vez realizados estos ensayos *in vitro*, el paso siguiente sería la realización de su evaluación *in vivo*. Teniendo en cuenta los antecedentes farmacológicos de este tipo de estructuras, se espera que presenten actividad en el SNC y muestren afinidad por los receptores $GABA_A$.

Para esto empleamos dos tipos de ensayos:

- a) Ensayo de campo abierto (*open field*): Este ensayo se emplea frecuentemente cuando se desconoce la actividad farmacológica específica que puede desarrollar una sustancia. Mediante este experimento se observa a los animales y se controlan diversos parámetros, sin la búsqueda de un tipo de actividad específica. En el caso de compuestos con una acción potencialmente ansiolítica, este tipo de experimento permite la medida de algunos parámetros específicos que pueden revelar algún dato sobre este tipo de actividad.

- b) Ensayo de laberinto elevado en cruz (*Plus Maze*): Este ensayo se emplea para realizar un estudio específico de la ansiedad, con aquellos compuestos que puedan actuar potencialmente como ansiolíticos.

3.1. Ensayo de campo abierto (Open Field)

3.1.1. Descripción del ensayo.

Animales y Condiciones Experimentales: Los experimentos fueron llevados a cabo en una sala de temperatura estable (21 ± 1 °C) y aislada del sonido, con ciclos de luz/oscuridad de 12/12 h (8.00-20.00 h). Todos los experimentos fueron llevados a cabo a la misma hora del día con el fin de evitar variaciones por los ritmos cardíacos.

Los animales empleados fueron ratones macho albinos adultos Charles River (CD-1) (25 ± 3 g. peso corporal), procedentes del animalario de la Universidad de Santiago de Compostela que fueron guardados ($n = 4$) en cajones de polipropileno estándar de una superficie basal de 1000 cm^2 ($215 \times 465 \times 145$ mm) con lecho de virutas de madera. La alimentación de los animales se ha realizado con pellets comerciales de la marca SAFE (Scientific Animal Food & Engineering; Augy, Francia) y agua según demanda hasta el inicio de los experimentos.

Después de tres días de adaptación a las condiciones de laboratorio, los animales fueron aleatoriamente asignados a grupos de experimentos. Los procesos que involucraron animales y su cuidado fueron llevados a cabo de acuerdo con la European Communities Council Directive (86/609), y la Legislación Española sobre experimentación con animales (*Real Decreto* 1201/2005). Se realizaron todos los esfuerzos necesarios para evitar stress y dolor innecesario a los animales. Cada ratón fue usado sólo una vez.

Fármacos: El Diazepam (DZP) y Dimetilsulfóxido (DMSO) se obtuvieron de Sigma Aldrich Company (St Louis, MO, U.S.A.). El resto de reactivos se usaron en grado analítico.

Para la administración de las nuevas moléculas se preparó una disolución de las mismas ($C = 10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) en una mezcla de solución salina fisiológica (0.9% NaCl) y DMSO (10% v/v). Fueron administradas intraperitonealmente (i.p.) en un volumen de $0.01 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$.

Comportamiento animal. El comportamiento de los animales fue grabado en periodos de 60 min. con una videocámara de color analógica (Sony DXC-107A, Sony Corporation, Japan) situada en el techo, perpendicular al centro de las 4 arenas y conectada a un adaptador de cámara (Sony CMA-D2) que mandaba la señal al monitor (Sony PVM-14M2E), y dos conversores digitales: un cuadro grabador Pico (Euresys, Liege, Belgium) y un DVC-USB externo (Dazzle). La señal digital directa del cuadro grabador Pico es empleada por un sistema de observación animal computarizado (EthoVision V. 3.1.16, Noldus Information Technology, Wageningen, Netherlands), localizado en una habitación adyacente. Todas las sesiones del test fueron grabadas por medidas del DVC-USB y Dazzle MovieStar software (V. 4.5).

Adicionalmente, una segunda videocámara de color digital (Sony Handycam DCR-PC330E, Sony Corporation, Japan) se empleó para un registro complementario del comportamiento animal.

Expresión de resultados, Análisis estadístico y representación gráfica. Todos los valores fueron expresados como medida \pm error estándar de la medida (S.E.M.). Los

análisis estadísticos y gráficas fueron llevados a cabo con el GraphPad (San Diego, CA, U.S.A.) Prism software (V. 4.03). Las diferencias estadísticas significativas fueron determinadas por el análisis de la varianza (ANOVA), seguido por un Dunnett's *post hoc* test.

Test Arena. Las arenas circulares (diámetro $\varnothing = 32$ cm) fueron hechas con paredes circulares de cristal transparente sobre suelo negro. Se emplearon 4 piezas y cada animal fue colocado en el centro de cada arena independiente.

3.1.2. Resultados

Para este ensayo, hemos elegido los siguientes sustratos:

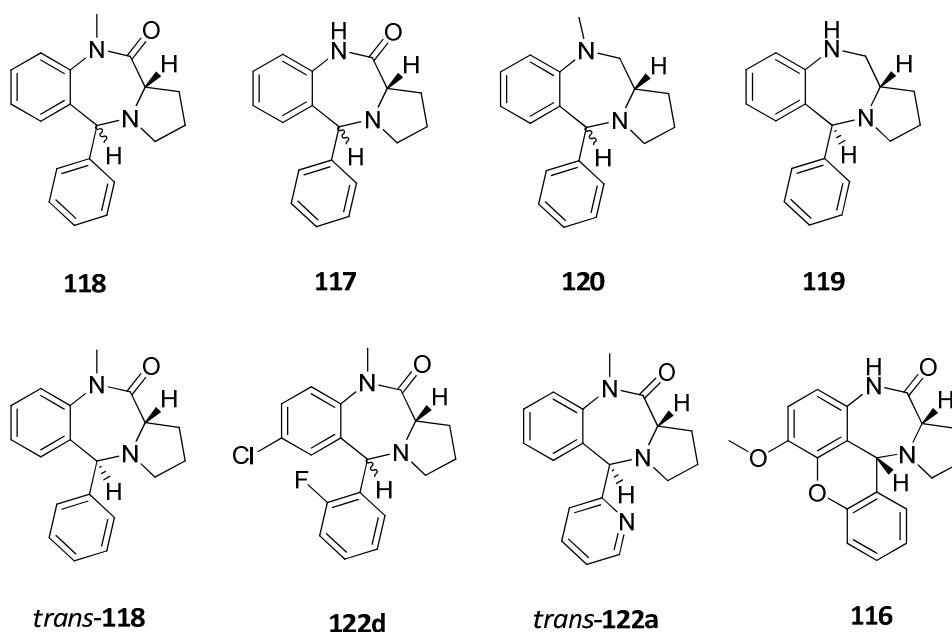


Figura 73.

Los parámetros observados en este estudio fueron: velocidad, movimiento, actividad motora y enderezamiento, que describimos brevemente:

En este tipo de experimentos, entendemos por **velocidad**: la distancia recorrida por el ratón por unidad de tiempo, expresada en cm/s.

El parámetro del **movimiento** da una medida del tiempo que el animal está moviéndose. El cálculo de éste se hace mediante la comparación de la velocidad que presenta el ratón con una velocidad umbral mínima decidida por el usuario. En nuestro caso, consideramos que existe movimiento cuando la velocidad del animal es > 2 cm/s, y no se considera movimiento a valores inferiores de 1.75 cm/s.

La **actividad motora** es un parámetro característico de este tipo de estudios en los que se quiere evaluar la potencial actividad ansiolítica de un nuevo compuesto, ya que una disminución de esta actividad es una manifestación típica de los estados de ansiedad, lo que en ratones equivale a la disminución de la exploración. La medición de este parámetro da una idea de la posible depresión del SNC.

Finalmente, el **enderezamiento** se refiere a la cantidad de veces que se enderezan los animales en la unidad de tiempo.

La medida de los distintos parámetros se muestra gráficamente en las siguientes figuras, en las que se representa el efecto provocado por los distintos fármacos en los animales. Se ha tomado como referencia el comportamiento del ratón cuando se le inyecta sólo la solución salina fisiológica (SSF) y cuando se le inyecta ésta con un 10% de DMSO, ya que este será el disolvente de los compuestos administrados.

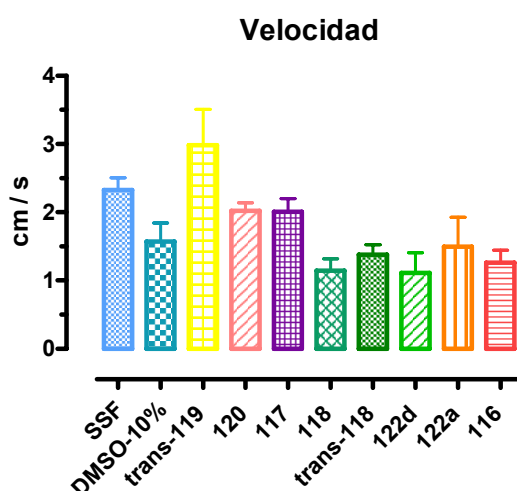


Figura 74: Velocidad de los ratones expresada en cm/s para dosis de 100 mg/Kg ratón.

En la gráfica, podemos observar dos tipos de comportamientos respecto a los valores de referencia. Cuando se le administra *trans*-**119** a los animales, éstos incrementan ligeramente su velocidad, mientras que experimentan el efecto contrario en el caso de la mezcla de isómeros **118**, **122d** y ligeramente con **116**. Este descenso de velocidad, es propio de los fármacos con propiedades hipnóticas, lo que nos puede orientar hacia ensayos más específicos para la determinación de este tipo de actividades.

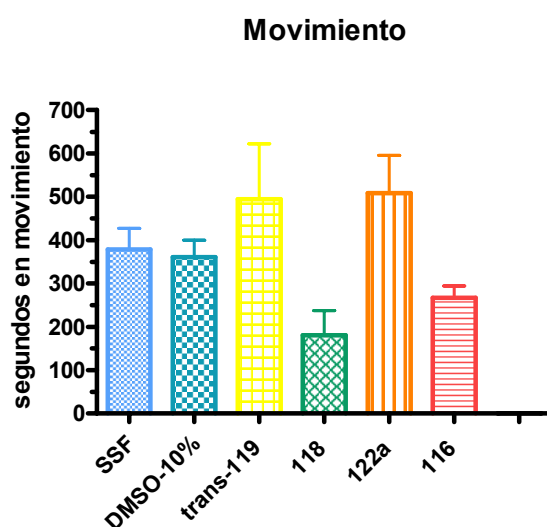


Figura 75: Movimiento de los animales expresado en segundos para dosis de 100 mg/Kg ratón.

En cuanto al movimiento, podemos apreciar un incremento del mismo en el caso de los compuestos *trans*-**119** y **122a**, mientras que la administración de **118** y **116** produce el efecto contrario en los animales, lo que de nuevo nos orienta hacia un tipo de actividad hipnótica.

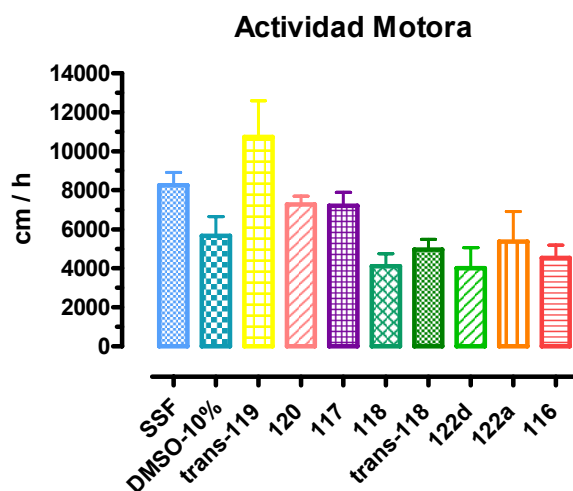


Figura 76: Actividad motora expresada en cm/h para dosis de 100 mg/Kg ratón.

Respecto a la actividad motora observamos el mismo tipo de comportamiento: ligero aumento de la misma con la administración de **119** y descenso con **118** y **122d** y ligeramente en el caso de **116**.

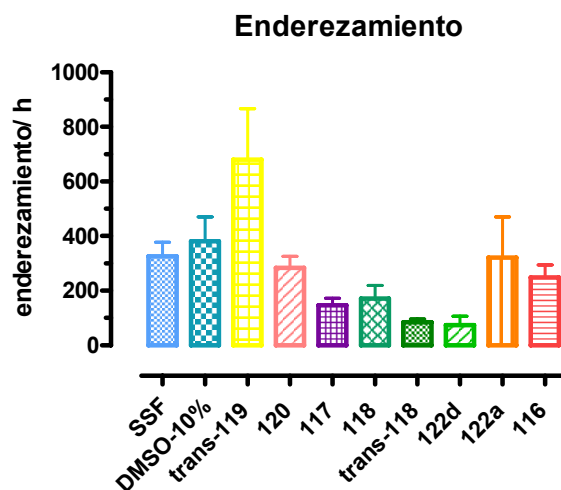


Figura 77: Enderezamiento para dosis de 100 mg/Kg ratón.

En cuanto al enderezamiento, observamos un incremento con **119** y un descenso muy pronunciado en el caso de los compuestos **117**, **118**, *trans-118* y **122d**.

3.1.3. Observaciones y conclusiones

Es conocido el amplio rango de actividades que desarrollan los fármacos ansiolíticos como el Diazepam. Además de disminuir la sensación de ansiedad del paciente, pueden producir también, en función del fármaco del que se trate, efectos hipnóticos o sedantes, miorrelajantes, anticonvulsionantes... Por todo ello, a la hora de analizar los resultados obtenidos para nuestros compuestos, lo haremos teniendo en cuenta todos estos posibles efectos.

El análisis de estos datos y la observación de los animales cuando se les suministraron los compuestos nos llevó a remarcar dos tipos de comportamientos complementarios: en el caso de los compuestos **118** y **122d** y ligeramente en el caso de **116**, pudimos observar una disminución en la actividad, tanto movimiento, como velocidad, actividad motora... en los animales, lo que es compatible con el desarrollo una actividad hipnótica, sedativa y miorrelajante. Esto, nos conduciría a la realización de estudios más específicos dirigidos a la búsqueda de fármacos que desarrollen este tipo de actividades sedantes, hipnóticas o relajantes.

En el caso del compuesto **119** pudimos observar un efecto contrario ya que no se producen los efectos anteriores, lo que en el caso de tener actividad ansiolítica sería muy interesante para el desarrollo de fármacos que reduzcan la ansiedad sin tener efectos secundarios en el paciente tales como la disminución de la actividad motora, la sedación...lo que, hoy en día, es frecuente en alguno tipos de benzodiazepinas comerciales.

Analizando detenidamente las características estructurales de los distintos compuestos y las actividades desarrolladas por cada uno de ellos, con el fin de poder establecer una relación estructura-actividad, hemos observado que:

- Todos los compuestos que producen una disminución en la actividad del ratón (**118** y **122d**) poseen una amida terciaria en su estructura. En el caso de **116** en el que este efecto se ve reducido, éste tiene una amida secundaria.

- Sin embargo, en el caso del compuesto que produce el comportamiento opuesto (**119**) la benzodiazepina no posee ninguna amida, ni el nitrógeno 1 está alquilado.

A la luz de estos estudios preliminares, podríamos postular una potencial acción relajante o hipnótica en el caso de los compuestos que presentan una amida terciaria en el anillo diazepínico. Este efecto se vio incrementado con la presencia de halógenos en el sistema, y disminuido en el caso en el que la amida es secundaria.

Por otro lado, la ausencia del grupo carbonilo en el anillo diazepínico (**119**), parece producir el efecto opuesto, sin producir efecto relajante del músculo esquelético.

Debido a la posibilidad de que nuestros compuestos interaccionen con el GABA_A y puedan desarrollar actividad ansiolítica, decidimos realizar un ensayo más específico para este tipo de actividad con los compuestos más prometedores.

3.2. Test del laberinto elevado en cruz-LEC (Elevated Plus Maze-EPM)

3.2.1. Descripción del ensayo.

La prueba del LEC-EPM se introdujo en la investigación de nuevos fármacos con potencial actividad ansiolítica en el año 1984, y es el experimento empleado para determinar la capacidad ansiolítica de una determinada sustancia.

En este ensayo los animales se exponen a un medio nuevo y se evalúa la modificación de su comportamiento exploratorio. Un grupo de animales se trata sólo con solución salina fisiológica (SSF + SSF), otro grupo es tratado con SSF y un fármaco ansiolítico como el diazepam (DZP) y con las nuevas moléculas de las que se quiere evaluar su potencial actividad ansiolítica.

El LEC-EPM está construido en madera y pintado de negro totalmente. Consta de dos brazos de 60 x 10 cm, dispuestos en forma opuesta, y cerrados por paredes de 35 cm de altura. También posee dos brazos abiertos del mismo tamaño y sin paredes.

Los cuatro brazos están conectados entre sí mediante un cuadrado central de 10 x 10 cm, formando todo ello una cruz, y elevados 75 cm del suelo. El LEC-EPM está iluminado por 4 tubos fluorescentes independientes, dispuestos en forma de cruz y situados en el techo de la sala.

Para llevar a cabo este ensayo elegimos aquellos compuestos que habían dado resultados más apreciables en el ensayo de campo abierto o aquellos que por la similitud estructural (generalmente diastereoisómeros) podrían desarrollar un mismo tipo de actividad. Así, escogimos *trans*-**119**, *cis*-**119**, **122d**, *cis*-**118** y *trans*-**118**.

Para que una sustancia pueda llegar a ser un buen ansiolítico, es importante que produzca los efectos deseados de disminución de ansiedad, pero que a la vez no tenga efectos secundarios no deseados, como la disminución de la actividad motora, cierto grado de hipnosis... por ello, nos fijaremos también, además de en el carácter ansiolítico de la sustancia a ensayar, en parámetros como el movimiento, la velocidad... para ver si se ven afectados.

En este tipo de estudios se considera que un compuesto produce un efecto ansiolítico cuando después de su inyección, el animal realiza entradas en los brazos abiertos de la cruz, en contraposición con el comportamiento de un ratón inyectado sólo con solución salina, ya que en este caso, no sale de los brazos cerrados, lo que se considera el comportamiento normal para un ratón.

Por todo ello, las variables analizadas en este ensayo fueron las siguientes:

- Porcentaje de tiempo total en movimiento
- Velocidad de desplazamientos
- Distancia recorrida en el LEC-EPM
- Porcentaje de entradas en brazos abiertos
- Porcentaje de tiempo de permanencia en los brazos abiertos

Condiciones experimentales

Para la administración de las nuevas moléculas se preparó una disolución de las mismas ($C = 10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) en una mezcla de solución salina fisiológica (0.9% NaCl) y DMSO (10% v/v). Fueron administradas intraperitonealmente (i.p.) en un volumen de $0.01 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$.

El procedimiento para cada uno de los animales fue el siguiente:

- En el min. 0: se administraba el compuesto a ensayar (SSF + compuesto).
- En el min. 15: se les administraba la solución salina (SSF).
- En el min. 30: se ponía a los animales de experimentación en el Plus Maze durante 5 minutos. Se posicionó a los animales, de forma individual, en el centro del LEC-EPM, mirando hacia uno de los brazos cerrados, y fueron liberados para que pudieran explorar el laberinto. Si algún animal se caía era excluido del experimento.

3.2.2. Resultados y Conclusiones

El efecto producido por todos los compuestos ensayados, así como su comparación con el caso del Diazepam, se muestra en las siguientes figuras:

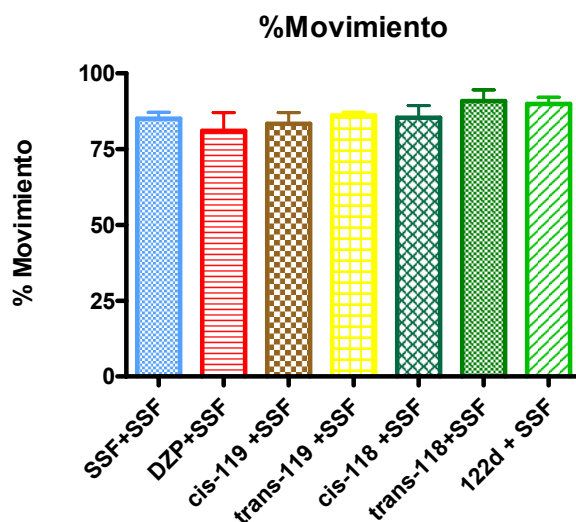


Figura 78: Movimiento de los animales expresado en % de tiempo en movimiento para dosis de 100 mg/Kg ratón.

En esta figura podemos observar que ninguno de los compuestos administrados ha producido ninguna variación en el movimiento normal de los animales, ya que se obtienen valores semejantes a los obtenidos para el caso de la SSF y de la SSF + Diazepam. Esto quiere decir que ninguno de los compuestos suministrados “estimula” o “adormila” a los ratones.

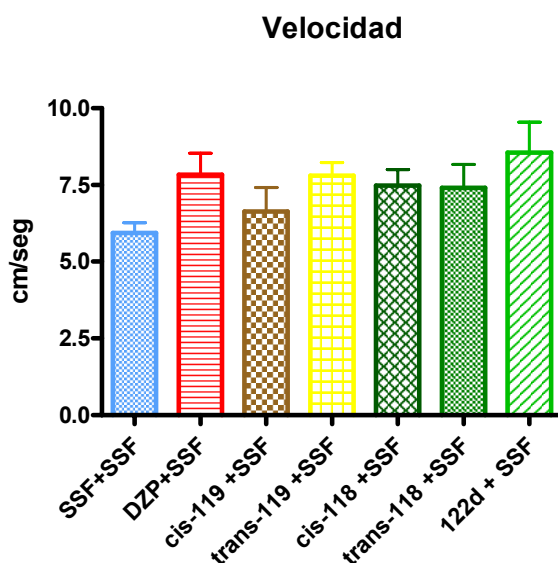


Figura 79: Velocidad de los ratones expresado en cm/s para dosis de 100 mg/Kg ratón.

En cuanto a la velocidad que muestran los ratones bajo el efecto de los distintos compuestos, podemos observar que tampoco en este caso se producen diferencias significativas respecto al comportamiento normal (SSF + SSF) o al experimentado bajo los efectos del Diazepam (DZP + SSF).

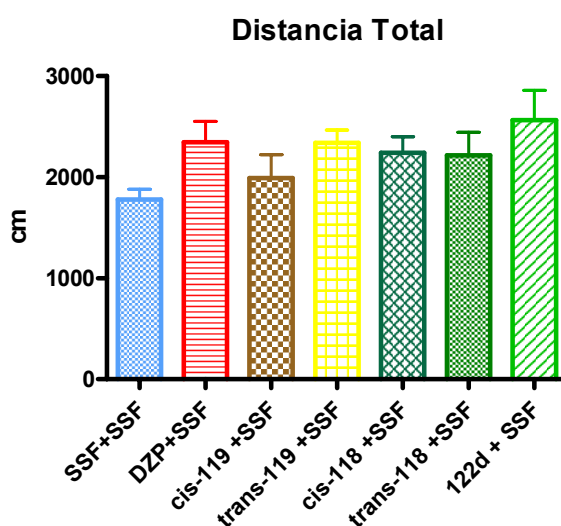


Figura 80: Distancia total recorrida expresada en cm para dosis de 100 mg/Kg ratón.

Este parámetro da una idea de la posible aceleración o ralentización de los animales. De nuevo, podemos observar que para todos los casos, se obtiene unos valores similares a los obtenidos con SSF + SSF y con Diazepam + SSF.

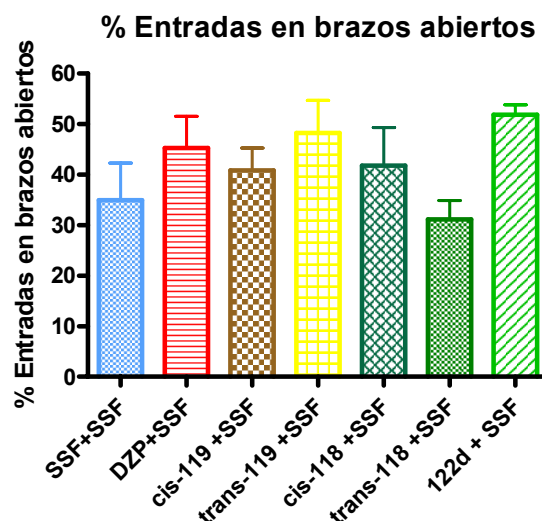


Figura 81: Porcentaje de entradas en los brazos abiertos para dosis de 100 mg/Kg ratón.

En esta figura podemos apreciar un incremento del porcentaje de entradas de los ratones en los brazos abiertos respecto a la SSF en los casos de *cis-119*, *trans-119*, *cis-118* y **122d**. Además cabe destacar que tanto *trans-119* como **122d** tienen valores superiores a los obtenidos para el caso del Diazepam.

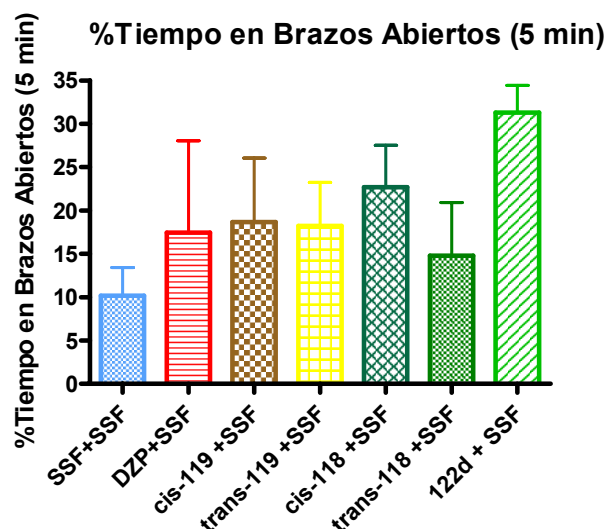


Figura 82: Porcentaje de tiempo en brazos abiertos para dosis de 100 mg/Kg ratón.

Finalmente, en esta figura podemos apreciar un porcentaje de tiempo en los brazos abiertos muy superior para el caso del compuesto **122d** respecto a todos los demás, incluido el Diazepam. También se obtiene un valor ligeramente superior al DZP para *cis*-**118** y valores semejantes al DZP para el *trans*-**119** y *cis*-**119**.

En este tipo de experimentos se tiene en cuenta la longitud recorrida por los animales a lo largo de los brazos abiertos, ya que un mayor alejamiento del centro del laberinto, supone una mayor actividad ansiolítica del compuesto suministrado. Por ello, hemos dividido los brazos abiertos en tres zonas y hemos medido el tiempo que el animal pasa en cada una de ellas. Una representación gráfica de los resultados obtenidos se muestra en la figura:

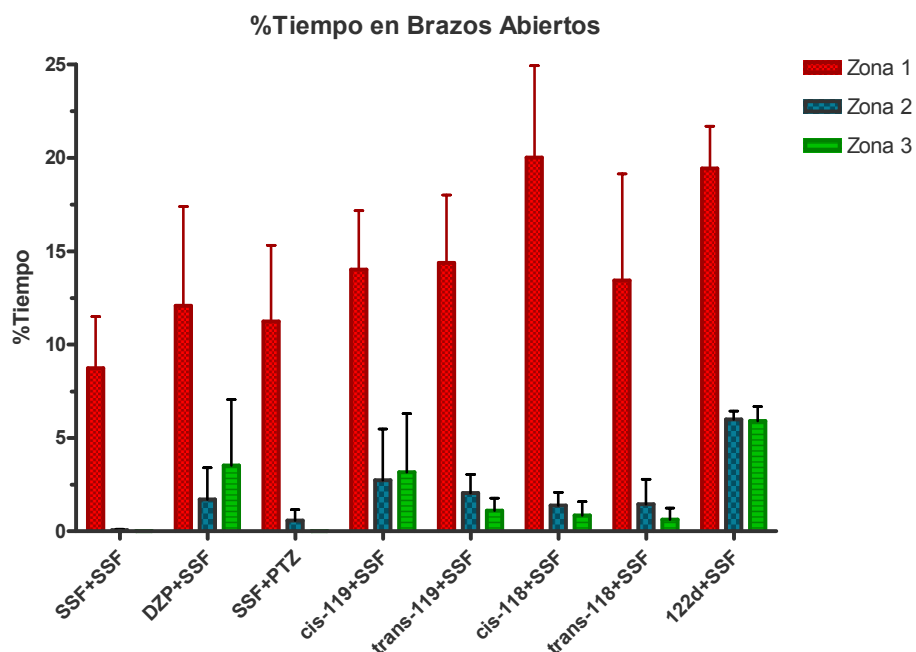
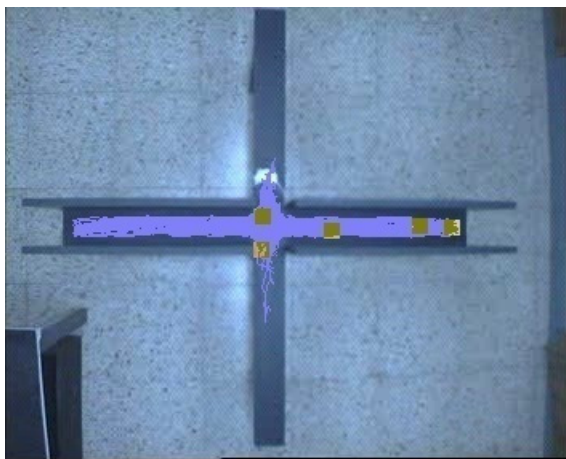


Figura 83: Representación gráfica del % de tiempo que pasan los ratones en cada una de las zonas de los brazos abiertos del Plus Maze. Hemos definido la Zona 1 como la más próxima al centro y la Zona 3 como la más alejada.

En esta gráfica podemos observar como los animales pasan una cantidad de tiempo semejante en la zona 3 al suministrarles tanto el compuesto **cis-119** como con el Diazepam. Además, observamos que al suministrarles el compuesto **122d** los animales pasan una mayor cantidad de tiempo en las zonas 2 y 3 que cuando se les ha suministrado el ansiolítico comercial.

Finalmente, hemos representado el recorrido de los ratones con cada uno de los compuestos sobre imágenes del laberinto elevado en cruz para una visualización más clara del experimento y de los resultados obtenidos. En este caso, tomamos como referencia el comportamiento del ratón al inyectarle sólo SSF, al inyectarle ésta con DZP (ansiolítico comercial) y al inyectarle SSF + PTZ que es un fármaco control que genera ansiedad.



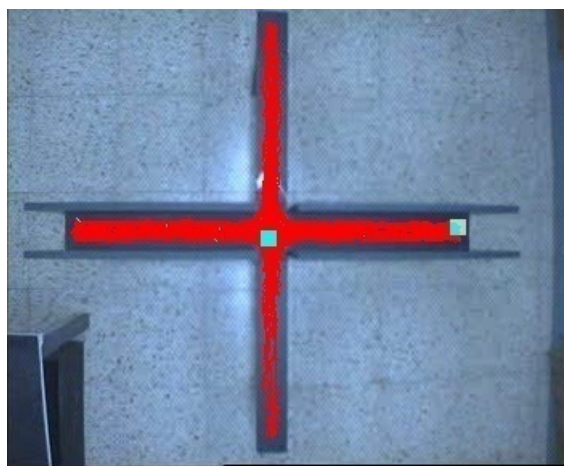
a) SSF



b) SSF + DZP



c) SSF + PTZ



d) SSF + **122d**

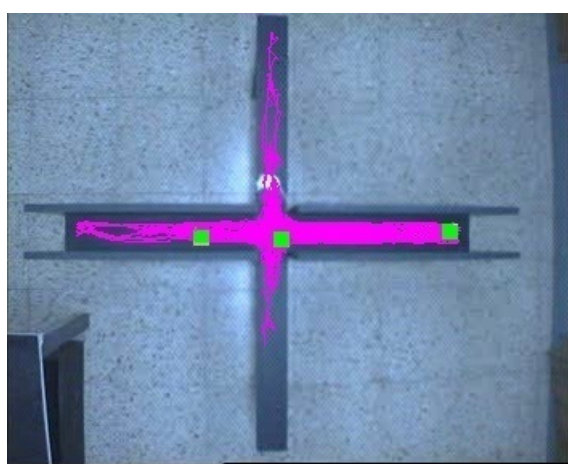
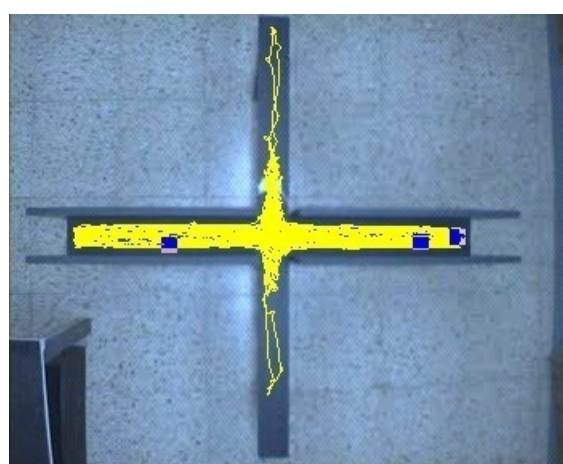
e) SSF + *trans*-119f) SSF + *cis*-119g) SSF + *trans*-118h) SSF + *cis*-118

Figura 84: Imagen del laberinto elevado (visto desde arriba) y el camino recorrido por los animales de los grupos tratados con: a) sólo solución salina fisiológica (SSF+SSF), b) solución salina y Diazepam (SSF + DZP), c) solución salina y pentilentetrazol (SSF+PTZ), d) solución salina y **122d**, e) solución salina y *trans*-**119**, f) solución salina y *cis*-**119**, g) solución salina y *trans*-**118**, h) solución salina y *cis*-**118**.

En la figura se puede destacar entre otros, el distinto comportamiento observado en los animales cuando sólo se les ha inyectado SSF (Figura 84, a) o PTZ (Figura 84, c) (éste al ser un fármaco de control que genera ansiedad, provoca que el

animal no salga a los brazos abiertos) y cuando se les ha administrado el compuesto **122d** (Figura 84, d). En los dos primeros, se aprecia que el animal no sale de los brazos cerrados de la cruz, lo que se considera el comportamiento normal del ratón; sin embargo, al suministrarle el compuesto **122d**, se puede apreciar no sólo que el animal sale a los brazos abiertos del laberinto, sino que la frecuencia es elevada y la distancia recorrida en éstos es grande. Este tipo de comportamiento, es análogo al caso en el que a los animales se le suministra un ansiolítico comercial, como el Diazepam.

A la luz de todos los datos obtenidos en los estudios preliminares de la actividad ansiolítica de nuestros compuestos, podemos concluir que hemos sintetizado tres compuestos con potencial actividad ansiolítica. Habiéndose obtenido para dos de ellos (los dos diastereoisómeros de **119** y *cis*-**118**) valores muy semejantes a los obtenidos para el caso del Diazepam y valores superiores a éstos en el caso de **122d**. Además, también hemos comprobado que este último compuesto no parece producir otros efectos secundarios como la disminución de la actividad motora, sedación...

Por tanto, consideramos que **122d** podría ser un compuesto prometedor para este tipo de ensayos y susceptible de un estudio más detallado de su actividad farmacológica.

CONCLUSIONES

A la luz de todos los resultados obtenidos en este trabajo de Tesis, como conclusiones podemos destacar las siguientes:

(I) Se ha desarrollado una estrategia sintética corta y eficaz para la obtención de nuevas 5-arilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinonas por condensación de las correspondientes 2-aminobenzofenonas con Boc-L-prolina, seguido de desprotección, reducción y ciclodeshidratación.

Siguiendo este protocolo se ha preparado de manera estereoselectiva la *cis*-pirroloxantenodiazepinona pentacíclica **116**, que se obtuvo, con un exceso enantiomérico del 64%, en seis pasos a partir de la 4-metoxixantona **127**, en un rendimiento global de 38%.

De manera análoga se ha sintetizado la 5-fenil-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona **117** en cuatro pasos a partir de la 2-aminobenzofenona comercial **133**, con un rendimiento global del 85%, si bien en este caso la ciclodeshidratación requiere temperaturas elevadas y se produce de manera no estereoselectiva, proporcionando una mezcla (50:50) de los dos esteroisómeros, ambos en forma enantioméricamente pura, según se determinó por RMN y hplc quiral. A partir de la amida **117**, se han obtenido su derivado metilado **118**, con un 60% de racemización, y la correspondiente amina secundaria **119**, siendo en este caso posible la separación de los esteroisómeros *trans* y *cis*, ambos de forma enantioméricamente pura.

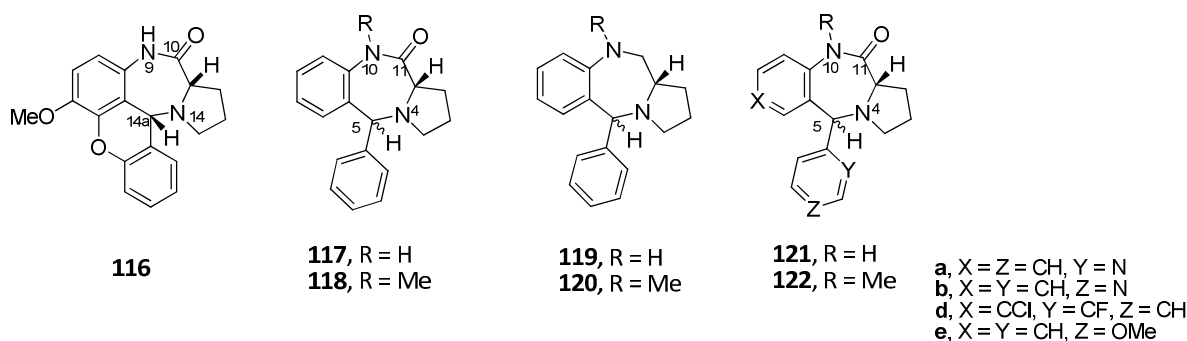


Figura 85.

En la ciclodeshidratación el grado de alquilación del nitrógeno del amidoalcohol tiene una influencia decisiva en el curso de la reacción. Hemos observado que las

amidas secundarias – que existen mayoritariamente en su conformación *Z* - ciclan bajo condiciones drásticas, mientras que las terciarias, en las que el rotámero *E* es el predominante, ciclodeshidratan espontáneamente en muy buen rendimiento. De esta manera, se ha desarrollado un método eficaz y versátil para la obtención de las 10-metil-5-arilpirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-onas **118** y **122a-e**, aunque con un grado de estereoselectividad variable y total racemización (Figura 85).

(II) Dentro de la búsqueda de nuevas benzodiazepinas fusionadas a anillos heteroaromáticos, se ha llevado a cabo la síntesis enantioselectiva de la pirrolo[2,3-*e*][1,2-*a*]benzodiazepinona **123a** mediante un proceso corto y altamente eficaz. Se ha diseñado una estrategia sintética en la que mediante la *N*-alquilación de la *L*-prolinamida con una 2-halo-3-(clorometil)piridina, seguida de una *N*-amidación intramolecular catalizada por Pd, se obtiene el aza-análogo del antitumoral DC-81 en muy buen rendimiento y con un >99% de ee. Este nuevo compuesto se obtuvo, a partir de la 2-bromopiridina comercial (**141**), en un proceso de 5 etapas en un rendimiento global del 26% y a partir del 2-cloronicotinaldehído comercial (**215**) en 4 pasos en un rendimiento global del 42%.

Por otra parte, se ha diseñado una estrategia sintética que permite la obtención de nuevas benzodiazepinonas fusionadas a piridina, de manera enantioméricamente pura. De esta manera, mediante la formilación de las correspondientes halopiridinas comerciales, seguida de la alquilación reductora con metilamina, amidación con Boc-*L*-prolina, desprotección y ciclación final mediante una *N*-arilación intramolecular bajo condiciones básicas y/o acoplamiento catalizado por Pd, se han preparado de manera eficiente toda la serie de isómeros de las nuevas pirido[*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepinonas **126a-c**, en rendimientos globales del 36%, 17% y 17% respectivamente. De nuevo, se ha comprobado la necesidad de la existencia de la amida precursora mayoritariamente en su conformación *E*, lo que hemos conseguido mediante alquilación del nitrógeno, para que la ciclación se lleve a cabo de manera satisfactoria (Figura 86).

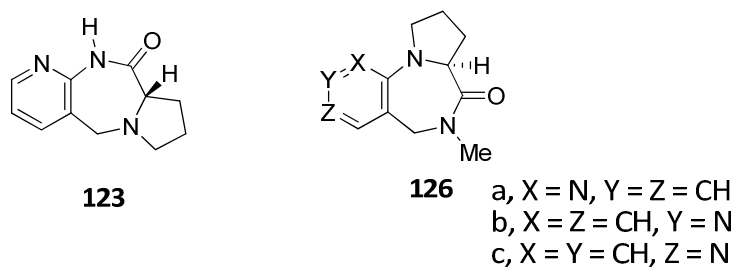


Figura 86.

(III) Las nuevas pirrolo[1,4]benzodiazepinas preparadas, se han sometido a ensayos de “binding” con distintos receptores (Adenosina, Serotonina, Cannabinoide, Dopamina y GABA_B), sin encontrar resultados significativos, observándose únicamente cierta afinidad por el receptor dopaminérgico (D₃).

La evaluación biológica se completó con ensayos *in vivo* con ratones, mediante la realización de experimentos de Campo Abierto (*Open Field*) y de Laberinto Elevado en Cruz (*Plus Maze*). A la luz de todos los datos obtenidos, podemos concluir que tres de las benzodiazepinas preparadas (*cis*-**118**, ambos diastereoisómeros de **119** y **122d**) parecen poseer una potencial actividad ansiolítica. Se han obtenido para los dos primeros valores muy semejantes a los obtenidos para el caso del Diazepam; y superiores a éstos en el caso de **122d**, sin producir variaciones en la actividad motora o velocidad de los ratones (Figura 87).

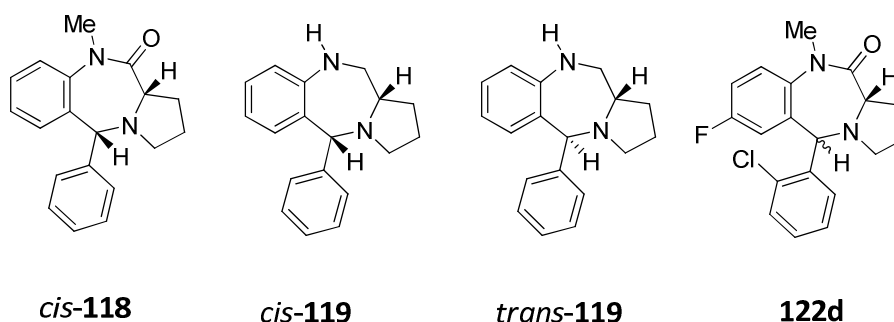


Figura 87.

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimientos generales.

Las reacciones sensibles a la humedad se realizaron bajo atmósfera inerte utilizando argón desoxigenado y seco. Su secado se realizó mediante torres de material desecante (potasa, sulfato sódico anhidro, pentóxido de fósforo y tamices moleculares). Los disolventes secos se obtuvieron mediante destilación inmediatamente antes de su utilización bajo argón sobre el agente desecante adecuado: Na/benzofenona (para THF, Et₂O), CaH₂ (piridina) y KOH (para TMEDA).¹⁵³

Los puntos de fusión fueron medidos utilizando un aparato de punto de fusión Büchi y están sin corregir. Los espectros de IR fueron realizados en un espectrofotómetro Bruker IFS-66v. Los espectros de ¹H- y ¹³C-RMN fueron realizados en los espectrómetros Bruker AMX 500, Varian Inova 400, Varian Mercury 300 y Bruker DPX 250. Los desplazamientos químicos se expresaron en unidades de δ , en ppm a campo bajo con respecto al tetrametilsilano o la señal característica del disolvente y las constantes de acoplamiento *J* en Hz. Los espectros de masas se registraron en los espectrómetros Hewlett-Packard 5988-A para impacto electrónico, Finningan Trace-MS y Hewlett-Packard 6890-N para ionización química (este último unido a columna de gases), Micramass Autospec para las medidas de alta resolución de impacto electrónico e ionización química y Bruker Biotof II para la técnica ESI-TOF.

Las reacciones se siguieron mediante cromatografía en capa fina utilizando placas de aluminio con gel de sílice 60-F₂₅₄ de Merck. Las manchas se visualizaron con luz UV (254 y 360 nm) o por tratamiento con vapores de yodo, o con diversas disoluciones reveladoras: *p*-anisaldehído en etanol o molibdato amónico tetrahidratado y sulfato de cerio (IV) en ácido sulfúrico acuoso (10%) [2.5:1 (en peso)/500 mL]. La cromatografía en columna se realizó utilizando gel de sílice de Merk (60-120 Mesh).¹⁵⁴

¹⁵³ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals* 3^o Ed., Pergamon Press: Oxford, 1988.

¹⁵⁴ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. *Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

Para la determinación del exceso enantiomérico se utilizó un HPLC Agilent 1200 con un detector Agilent 8453 UV-Visible y una columna CHIRALCEL OD-H. Las rotaciones ópticas $[\alpha]_D$ se registraron en un polarímetro digital JASCO DIP-370.

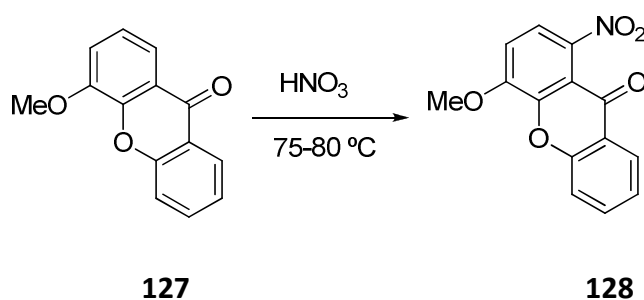
Las difracciones de rayos X se llevaron a cabo en la Unidad de Rayos X de la Universidad de Santiago de Compostela.

A continuación se presentan algunos ejemplos representativos de los procedimientos experimentales llevados a cabo en el desarrollo de este trabajo. En el CD que se adjunta a este volumen se describen el resto de los procedimientos experimentales y los datos físicos y espectroscópicos de todos los productos preparados.

I. Síntesis de nuevas 5-arilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas

1. Síntesis de la (+)-(14a*R*, 10a*S*)-6-metoxi-9,10a,11,12,13,14a-hexahidro-10*H*-pirrolo[1,2-*a*]xanten[1,9-*ef*][1,4]diazepin-10-ona (116).

Obtención de la 4-metoxi-1-nitro-9*H*-xanten-9-ona (128)



Una disolución de la xantona **127** (5.00 g, 22.12 mmol) en HNO₃ concentrado (50 mL) se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadió una mezcla de agua-hielo y se dejó reposar en nevera durante 24 horas. El precipitado formado se filtró obteniéndose la nitroxantona **128** (4.80 g, 81%) como un sólido amarillo. **P.f.:** 235–240 °C.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.29 (dd, *J* = 7.8 y 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.82-7.76 (m, 1H, ArH), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.48 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArH), 7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArH), 4.10 (s, 3H, OMe).

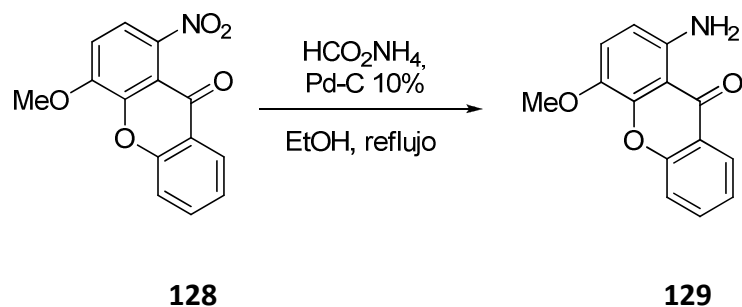
¹³C-RMN (DMSO), δ (ppm): 174.24 (CO), 154.69 (C), 150.37 (C), 145.43 (C), 140.30 (C), 136.05 (CH), 125.69 (CH), 125.17 (CH), 120.94 (C), 118.86 (CH), 118.21 (CH), 114.63 (CH), 113.43 (C), 56.17 (OMe).

EM (IE), *m/z* (%): 271 (M⁺, 100), 241 (77), 222 ([M - NO₂]⁺, 41).

EM (IE), *m/z* (%) alta resolución calculado para C₁₄H₉NO₅, [M⁺]: 271.0481, encontrado: 271.0480.

IR (KBr) 1672 (C=O), 1538 cm⁻¹.

Obtención de la 1-amino-4-metoxi-9H-xanten-9-ona (129).



A una disolución de la nitroxantona **128** (5.00 g, 18.42 mmol) en EtOH (200 mL) bajo Argon, se le añadieron HCO_2NH_4 (8.62 g, 136.76 mmol) y Pd/C (10%) (200 mg, 0.188 mmol) y se agitó a reflujo. Después de una hora se filtró sobre celita y se concentró el disolvente. Se disolvió el residuo con CH_2Cl_2 (50 mL), se lavó con salmuera (3×20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente, dando lugar a la aminoxantona **129** (3.69 g, 83%) como un sólido cristalino. P.f.: 160–165 °C.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.26 (dd, $J = 8.0$ y 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.72-7.66 (m, 1H, ArH), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 7.37-7.28 (m, 1H, ArH), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH), 6.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH), 6.31 (s ancho, 2H, NH_2), 3.94 (s, 3H, OMe).

^{13}C -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 179.98 (CO), 155.38 (C), 147.34 (C), 145.03 (C), 137.89 (C), 134.42 (CH), 126.16 (CH), 123.70 (CH), 121.89 (C), 121.49 (CH), 117.67 (CH), 108.47 (C), 107.62 (CH), 58.08 (OMe).

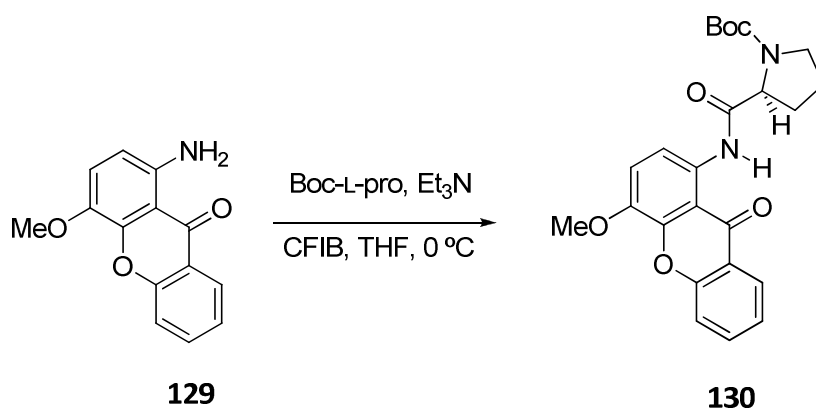
EM (IE), m/z (%): 241 (M^+ , 31), 226 ($[\text{M} - \text{CH}_3]^+$, 100).

EM (IQ), m/z (%): 242 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

EM (IE), m/z (%) alta resolución calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$, $[\text{M}^+]$: 241.0739, encontrado: 241.0746.

IR (KBr) 3465, 1647 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

Obtención del (2S)-2-[[[4-metoxi-9-oxo-9H-xanten-1-il)amino]carbonil} pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (130**).**



A una disolución de Boc-L-prolina (569 mg, 2.60 mmol) y Et₃N (0.37 mL, 2.60 mmol) en THF (10 mL) bajo Argon a 0 °C se le adicionó CFIB (0.343 mL, 2.60 mmol) y se agitó durante una hora. A continuación se añadió una disolución de la aminoxantona **129** (262 mg, 1.80 mmol) en THF (15 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se concentró el disolvente, se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (10 mL), se lavó con una disolución acuosa de HCl (10%) (3×10 mL), Na₂CO₃ (3×10 mL) y H₂O (3×10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

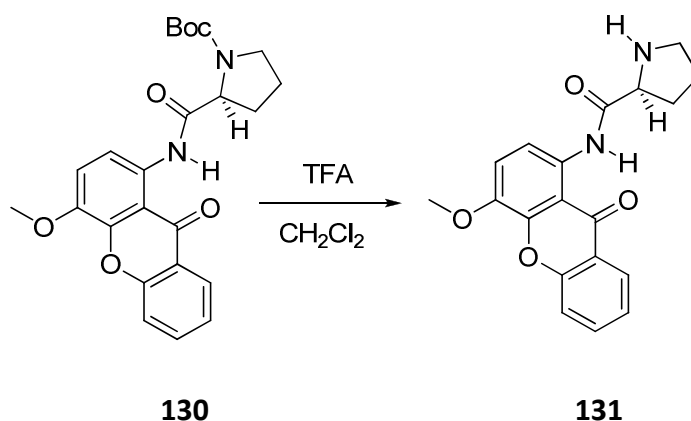
La purificación se llevó a cabo mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 30:70 AcOEt/hex), obteniéndose la amida **130** (788 mg, cuant.) como un sólido amarillo.

¹H-RMN (DMSO), δ (ppm): 12.14 (s, 1H, HNCO), 8.25 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, ArH), 7.97 (dd, *J* = 8.0 y 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.68-7.61 (m, 1H, ArH), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.31-7.24 (m, 2H, ArH), 4.02 (dd, *J* = 8.5 y 3.8 Hz, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.86-1.64 (m, 3H), 1.13 (s, 9H, CH₃).

¹³C-RMN (DMSO), δ (ppm): 180.18 (CO), 172.11 (HNCO), 155.20 (NCOO), 154.08 (C), 146.87 (C), 143.78 (C), 136.20 (CH), 133.53 (C), 126.13 (CH), 124.96 (CH), 121.32 (C), 119.36 (CH), 118.26 (CH), 113.18 (CH), 110.67 (C), 79.49 (C), 62.51 (OMe), 57.33 (CH), 47.12 (CH₂), 30.97 (CH₂), 28.42 (3×CH₃), 23.97 (CH₂).

EM (IQ), *m/z* (%): 439 ([M + H]⁺, 4), 339 (37).

Obtención de la *N*-(4-metoxi-9-oxo-9*H*-xanten-1-il)-L-prolinamida (131**).**



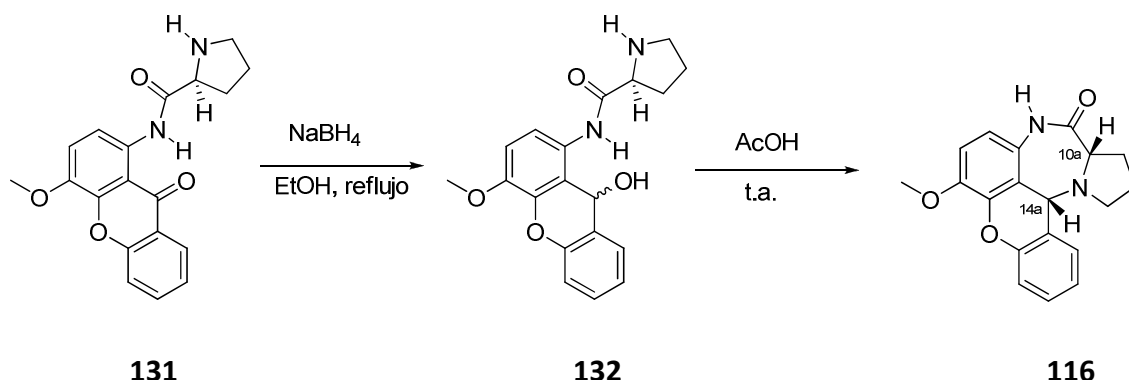
A una disolución del carbamato **130** (630 mg, 1.44 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se le adicionó TFA (6 mL) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se concentró la disolución. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL) y se trató con una disolución acuosa de NaOH 5N hasta alcanzar pH 9-11. Se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL) y se lavó con salmuera hasta el pH neutro. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. Se obtuvo la prolinamida **131** (483 mg, cuant.) como un sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 13.10 (s, 1H, HNCO), 8.70 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ArH), 8.35 (dd, $J = 8.0$ y 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.77-7.71 (m, 1H, ArH), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.42-7.36 (m, 1H, ArH), 7.27 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ArH), 4.01 (s, 3H, OMe), 3.96 (dd, $J = 9.0$ y 3.7 Hz, 1H, CH), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 1H, NH), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H).

^{13}C -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 179.80 (CO), 175.30 (HNCO), 154.90 (C), 146.36 (C), 143.22 (C), 134.82 (CH), 133.08 (C), 126.31 (CH), 123.89 (CH), 121.37 (C), 117.63 (CH), 116.87 (CH), 113.19 (CH), 110.98 (C), 61.92 (CH), 56.39 (OMe), 47.32 (CH_2), 31.17 (CH_2), 26.02 (CH_2).

EM (IQ), m/z (%): 339 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), 242 (16).

Obtención de la (+)-(14a*R*, 10a*S*)-6-metoxi-9,10a,11,12,13,14a-hexahidro-10*H*-pirrolo[1,2-*a*]xanten[1,9-*ef*][1,4]diazepin-10-ona (116**)**



A una disolución de la prolinamida **131** (200 mg, 0.59 mmol) en EtOH (30 mL) se le adicionó NaBH₄ (70 mg, 1.85 mmol) fraccionadamente y se agitó a reflujo durante 7 horas. Se enfrió a 0 °C con un baño de hielo-agua, se trató con una disolución acuosa de HCl (10%) hasta que cesó el desprendimiento de gas y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (15 mL), se lavó con H₂O (3×10 mL), salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró; obteniéndose el amidoalcohol **132** como una mezcla de diastereoisómeros.

El crudo de reacción se disolvió en ácido acético (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 72 horas, se concentró el disolvente, se añadió H₂O (10 mL) seguido de unas gotas de una disolución de NaOH 5N para basificar ligeramente la mezcla. Se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró.

Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 91:9 CH₂Cl₂/MeOH) dando lugar a la xantenodiazepinona **116** (127 mg, 70%) como un sólido amorfo naranja. **P.f.:** 171–173 °C.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.28 (s, 1H, HNCO), 7.33-7.27 (m, 3H, ArH), 7.13-7.09 (m, 1H, ArH), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArH), 6.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 4.69 (s, 1H, H_{14a}), 3.94 (s, 3H, OMe), 3.71 (dd, *J* = 7.4 y 2.1 Hz, 1H, H_{10a}), 3.18-3.15 (m, 1H, H_{13a}),

2.62 (c, $J = 8.5$ Hz, $H_{13\beta}$), 2.43-2.40 (m, 1H, $H_{11\alpha}$), 2.05-2.03 (m, 1H, $H_{12\beta}$), 1.79-1.73 (m, 2H, $H_{11\beta}$, $H_{12\alpha}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 171.92 (CO), 151.82 (C), 146.01 (C), 141.61 (C), 130.34 (CH), 129.20 (CH), 123.01 (CH), 119.55 (C), 117.70 (C), 117.60 (CH), 115.32 (CH), 111.69 (C), 111.67 (CH), 60.84 (C_{10a}), 56.59 (OMe), 54.93 (C_{14a}), 51.23 (C_{13}), 23.54 (C_{11}), 23.37 (C_{12}).

EM (IE), m/z (%): 322 (M^+ , 6), 225 (72), 210 (100).

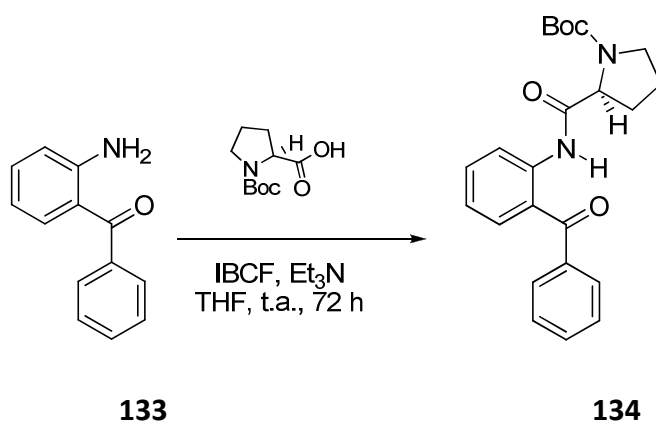
EM (IE), m/z (%) alta resolución calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, [M^+]: 322.1317, encontrado: 322.1304.

IR (KBr) 3433 y 3277 (N-H st), 1673 (C=O), 1501 (N-H δ) cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +48.4$ (c 1, CH_2Cl_2)

2. Síntesis de la 5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (117).

Obtención del (S)-2-[[[(2-benzoilfenil)amino]carbonil]pirrolidin-1-carboxilatode *terc*-butilo (134).



Una disolución de Boc-L-prolina (1.29 g, 6.0 mmol) y Et₃N (0.85 mL, 6.0 mmol) en THF seco (20 mL) bajo Argon a 0 °C, se trató con cloroformiato de isobutilo (0.778 mL, 6.0 mmol) y se agitó. Al cabo de 1 hora se añadió una disolución de la aminobenzofenona **133** (1g, 5.1 mmol) en THF seco (20 mL) y se dejó agitar temperatura ambiente durante 72 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de HCl (10%) (3×10 mL), Na₂CO₃ (3×10 mL) y H₂O (3×10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró.

Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 3:7 EtOAc/hexano) dando lugar a la amida **134** (2.01 g, cuant.) como un sólido. **P.f.**: 128-130 °C.

El desdoblamiento y ensanchamiento de algunas señales en los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN indican la existencia de rotámeros del carbamato en una proporción (60:40).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 11.32 (s ancho, 0.4H, NH) y 11.25 (s ancho, 0.6H, NH), 8.65 (señal ancha, 1H, ArH), 7.67 (señal ancha, 2H, ArH), 7.56 (señal ancha, 3H, ArH), 7.45 (señal ancha, 2H, ArH), 7.08 (señal ancha, 1H, ArH), 4.41 (señal ancha, 0.4H, CH) y

4.26 (señal ancha, 0.6H, CH), 3.73 (señal ancha, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.40 (s ancho, 3.6H, CH₃) y 1.27 (s ancho, 5.4H, CH₃).

¹³C-RMN Y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 199.05 (CO), 172.36 y 171.86 (HNCO), 154.90 y 154.02 (NCOO), 139.92 (C), 138.53 y 138.41 (C), 134.01 y 133.93 (CH), 133.42 y 133.22 (CH), 132.22 y 132.07 (CH), 129.68 (2×CH), 128.06 (2×CH), 123.39 (C), 122.14 y 122.0 (CH), 121.0 (CH), 80.10 (C), 62.41 y 61.86 (HCN), 47.01 y 46.72 (CH₂), 31.36 y 30.19 (CH₂), 28.10 (3×CH₃), 24.27 y 23.72 (CH₂).

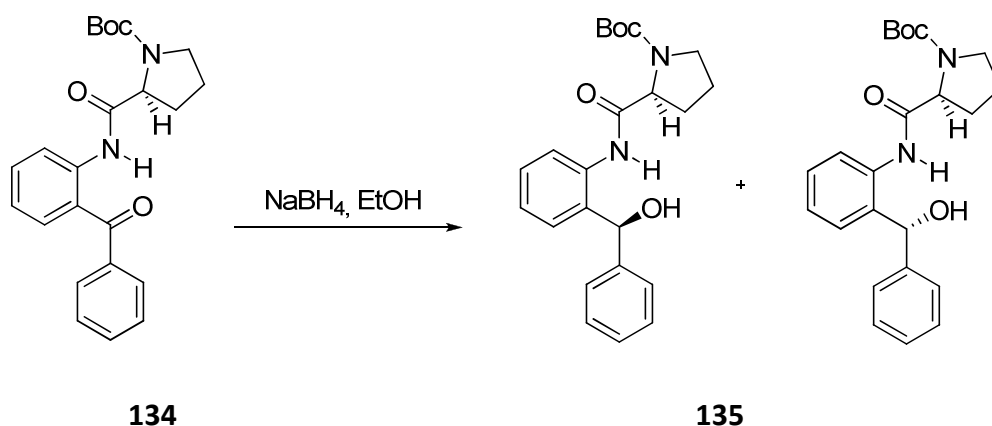
EM (IQ), m/z (%): 395 ([M + H]⁺, 22), 296 (100), 295 (95).

EM (IQ), alta resolución calculado para C₂₃H₂₇N₂O₄, [(M + H)⁺]: 395.1971, encontrado: 395.1974.

IR (KBr): 3297 (N-H st), 1697 (C=O), 1638 (C=O), 1599, 1528, 1382, 1264, 1160 cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{20} = -145.2$ (c 1, CH₂Cl₂).

Obtención del (2S)-2-[(2-[hidroxi(fenil)metil]fenil)amino]carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (135**).**



A una disolución de la cetona **134** (98 mg, 0.25 mmol) en EtOH (10 mL) se le adicionó NaBH_4 (28 mg, 0.75 mmol) fraccionadamente y se dejó agitando a temperatura ambiente. Al cabo de 30 min. se llevó a 0 °C con un baño de hielo- H_2O , se añadió una disolución acuosa de HCl (10%) hasta que cesó el desprendimiento de gas y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL), se lavó con salmuera (3×10mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

El crudo obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO_2 , 90:10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), obteniéndose el alcohol **135** (97 mg, 98%), como una mezcla de diastereoisómeros no separados en proporción (50:50), en forma de un sólido blanco espumoso.

La presencia de ambos diastereoisómeros se apreció por la duplicidad de algunas señales en el ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. También se observó el desdoblamiento de algunas señales en el RMN, debido a la presencia de rotámeros del carbamato, cuando estos experimentos se realizaron a diversas temperaturas.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 9.24 (señal ancha, 0.5H, ArH), 9.03 (s ancho, 0.5H, NH), 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.5H, ArH), 8.01 (s ancho, 0.5H, NH), 7.33 (señal ancha, 2H, ArH), 7.31-7.26 (m, 4H, ArH), 7.06 (señal ancha, 1H, ArH), 7.04 (señal ancha, 1H, ArH), 5.92 (s ancho, 1H, H_1), 4.28-4.26 (m, 1H, CH), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 0.5H),

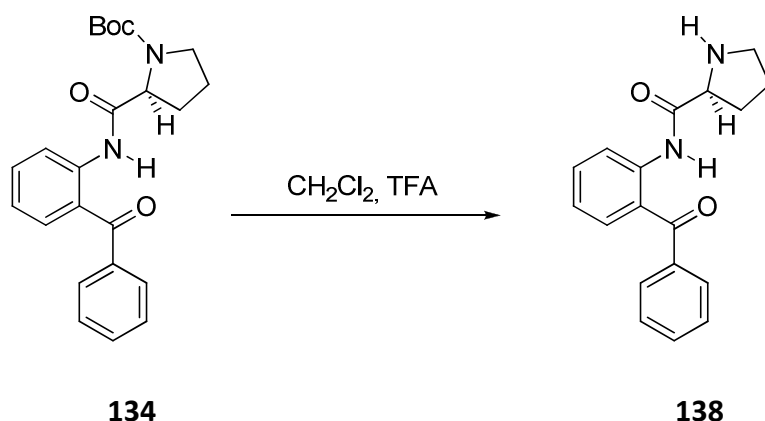
3.26 (dd, $J = 7.6$ y 4.0 Hz, 0.5H), 2.02-1.89 (m, 3H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.42 (s ancho, 4H, CH₃) y 1.42 (s ancho, 5H, CH₃).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 171.17 y 170.38 (HNCO), 155.64 y 154.69 (NCOO), 141.60 y 141.20 (C), 136.61 y 136.22 (C), 133.52 y 132.0 (C), 129.02 (CH), 128.94 y 128.72 (CH), 128.62 y 128.53 (CH), 128.43 (2×CH), 127.72 (CH), 126.68 y 126.59 (2×CH), 124.48 y 124.05 (CH), 80.68 y 80.52 (C), 75.62 y 74.76 (CH α OH), 62.17 y 62.06 (CH α N), 47.12 y 46.82 (CH₂), 31.11 y 30.94 (CH₂), 28.21 (3×CH₃), 23.67 y 23.15 (CH₂).

EM (IE), m/z (%): 396 (M⁺, 1), 378 ([M - OH]⁺, 1), 340 ([M - ^tBu]⁺, 2), 296 ([M - Boc]⁺, 8), 278 (4), 208 (20), 180(12), 57 (100).

IR (CHCl₃): 3318 (N-H st), 2922, 1699 (C=O), 1676 (C=O), 1528, 1452, 1392, 1162 cm⁻¹.

Obtención de la *N*-(2-benzoilfenil)-L-prolinamida (138).



A una disolución del carbamato **134** (687 mg, 2.33 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se le añadió TFA (5 mL) gota a gota y se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. Se concentró la disolución y el residuo obtenido se trató con una disolución acuosa de NaOH 5N hasta alcanzar pH 9-11. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL), se lavó con NaCl (3×10 mL) hasta que se alcanzó el pH neutro, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose la amina **138** (512 mg, cuant.) como un sólido amarillo. **P.f.:** 95-97 °C.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 11.60 (s ancho, 1H, HNCO), 8.60 (dd, $J = 8.4$ y 0.7 Hz, 1H, ArH), 7.72 (dd, $J = 8.3$ y 1.2 Hz, 2H, ArH), 7.55-7.49 (m, 2H, ArH), 7.47-7.41 (m, 3H, ArH), 7.05 (td, $J = 7.6$ y 1.1 Hz, 1H, ArH), 3.80 (dd, $J = 9.1$ y 5.2 Hz, 1H, HCN), 3.10-3.0 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.11 (s ancho, 1H, NH), 1.98-1.97 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 2H).

^{13}C -RMN Y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 198.13 (CO), 174.83 (HNCO), 139.33 (C), 138.77 (C), 133.32 (CH), 132.50 (CH), 132.27 (CH), 129.88 (2×CH), 128.17 (2×CH), 125.35 (C), 122.10 (CH), 121.57 (CH), 61.67 (HCN), 47.26 (CH_2), 30.96 (CH_2), 26.04 (CH_2).

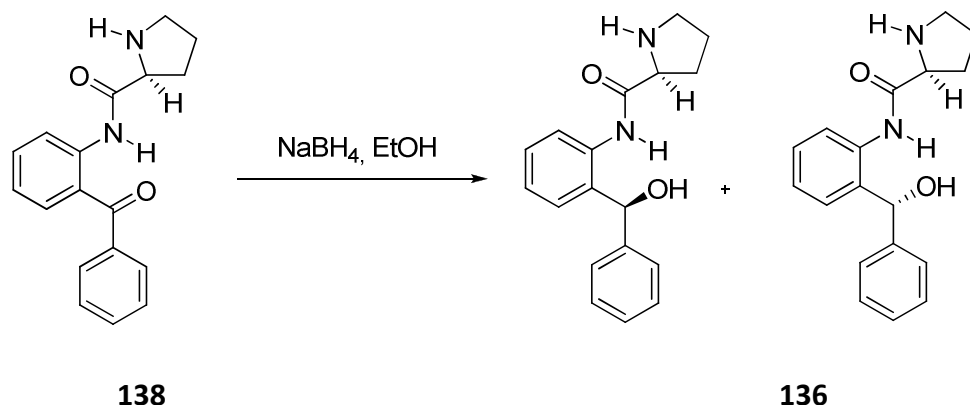
EM (IE), m/z (%): 294 (M^+ , 1), 224 (1), 196 (21), 70 (100).

EM (IE), alta resolución calculado para $C_{18}H_{18}N_2O_2$, [M^+]: 294.1368, encontrado: 294.1371.

IR (neta): 3353, 3226 (NHR₂), 1683 (C=O), 1645 (C=O), 1577, 1509, 1447, 1264 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} + 105.6$ (c 1, CH_2Cl_2).

Obtención de la *N*-[2-[hidroxi(fenil)metil]fenil]-L-prolinamida (**136**).



Una disolución de la cetona **138** (130 mg, 0.4 mmol) y NaBH₄ (50 mg, 1.2 mmol) en EtOH (8 mL) se dejó en agitación durante 30 min. a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla a 0 °C, se neutralizó con una disolución acuosa de HCl (10%) hasta que cesó el desprendimiento de gas y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL), se lavó con salmuera (3×10mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó el crudo mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) obteniéndose una mezcla de diastereoisómeros no separados del aminoalcohol **136** (128 mg, 99%), en una proporción (60:40), como una espuma blanca.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 10.16 (s ancho, 0.4H, HNCO) y 10.04 (s ancho, 0.6H, NH), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.4H, ArH) y 8.04 (dd, *J* = 8.1 y 0.8 Hz, 0.6H, ArH), 7.35-7.26 (m, 6H, ArH), 7.23 (dd, *J* = 7.7 y 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.11 (td, *J* = 7.6 y 1.1 Hz, 1H, ArH), 5.90 (s, 1H), 3.72 (dd, *J* = 8.2 y 5.6 Hz, 0.4H, CH) y 3.65 (dd, *J* = 9.2 y 5.2 Hz, 0.6H, CH), 3.0-2.93 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.46 (s ancho, 2H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 2H, CH₂).

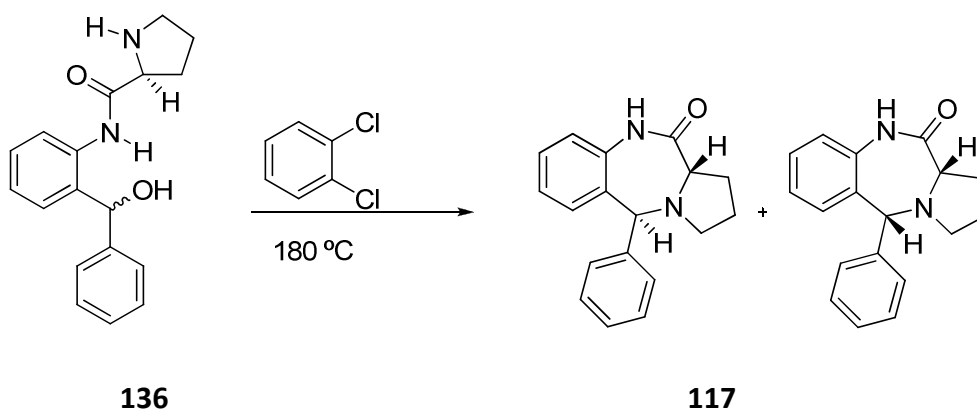
¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 174.06 (HNCO), 141.67 (C), 135.82 (C), 133.32 (C), 128.70 (CH), 128.52 (CH), 128.28 (2×CH), 127.52 y 127.47 (CH), 126.56 y 126.44 (2×CH), 124.39 (CH), 122.85 y 122.78 (CH), 74.49 y 73.94 (CH), 61.00 (CH), 47.19 y 47.14 (CH₂), 30.83 y 30.75 (CH₂), 26.10 and 25.95 (CH₂).

EM (IE), m/z (%): 296 (M^+ , 3), 226 (5), 198 (8), 180 (100).

EM (IE), alta resolución calculado para $C_{18}H_{20}N_2O_2$, [M^+]: 296.1525, encontrado: 295.1525.

IR (KBr): 3357 (NHR₂), 2961, 2927, 1656 (HNC=O), 1585, 1521, 1452 cm^{-1} .

Obtención de la (5*R*, 11*aS*)- y (5*S*, 11*aS*)-5-fenil-2,3,5,10,11,11*a*-hexahidro-11*H*-pirrolo[2,1-*c*] [1,4]benzodiazepin-11-ona (117**).**



Una disolución del amidoalcohol **136** (370 mg, 1.3 mmol) en diclorobenceno (12 mL) se desoxigenó con una corriente de Argon y se agitó a 180 °C durante 3.5 horas en un tubo sellado. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido (una mezcla de diastereoisómeros en proporción 50:50) se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) obteniéndose la mezcla de los diastereoisómeros *trans* y *cis* (proporción 60:40) de la benzodiazepinona **117** (311 mg, 86%) como un sólido amarillo, con un >99% ee cada uno. **P.f.:** 105-107 °C.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.95 (s ancho, 0.6H, NH) y 7.60 (s ancho, 0.4H, NH), 7.50-7.00 (m, 8H, ArH), 6.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.4H, ArH) y 6.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.6H, ArH), 5.02 (s, 0.6H, H₅) y 4.69 (s, 0.6H, H₅), 3.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.6H, H_{11a}) y 3.64 (dd, *J* = 8.7 y 2.8 Hz, 0.4H, H_{11a}), 2.93 (td, *J* = 8.4 y 2.3 Hz, 0.6H) y 2.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 0.4H), 2.66-2.58 (m, 0.4H) y 2.44-2.34 (m, 1.6H), 2.02-1.77 (m, 3H).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 174.49 y 171.94 (CO), 145.28 y 140.21(C), 137.53 y 135.29 (C), 134.96 y 133.63 (C), 131.28 y 129.27 (CH), 128.71 y 128.50 (2×CH), 128.42 y 128.17 (2×CH), 127.76 y 127.68 (CH), 127.50 y 127.17 (CH), 125.38 y 124.45 (CH), 122.30 y 121.04 (CH), 75.57 y 66.57 (CH), 60.86 y 60.84 (CH), 55.71 y 52.17 (CH₂), 25.51 y 24.73 (CH₂), 24.04 y 23.19 (CH₂).

EM (IQ), *m/z* (%): 279 ([M + H]⁺, 100), 278 (M⁺, 36), 251 (20), 182 (35).

EM (IE), *m/z* (%): 278 (M⁺, 11), 179 (100).

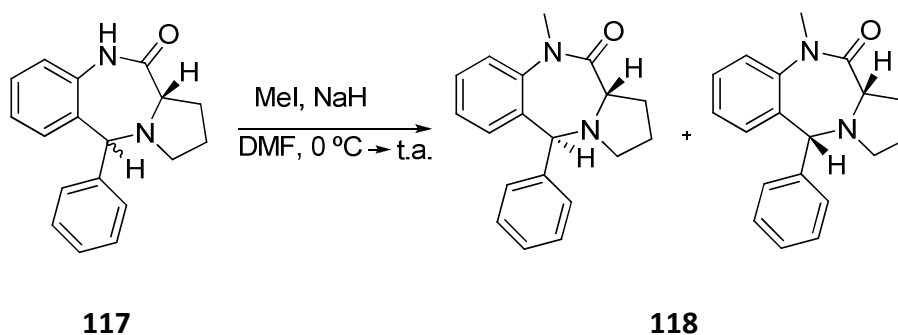
EM (IE), alta resolución calculado para $C_{18}H_{18}N_2O$, $[M^+]$: 278.1419, encontrado: 278.1411.

IR ($CHCl_3$): 3216, 3204 (N-H st), 1674 (C=O), 1487 (N-H δ) cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} = + 61$ (c 1, CH_2Cl_2).

3. Síntesis de la metilcarboxamida **118**.

Obtención de la (5*R*, 11*aS*)- y (5*S*, 11*aS*)-10-metil-5-fenil-1,2,3,5,10,11*a*-hexahidro-11*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (**118**).

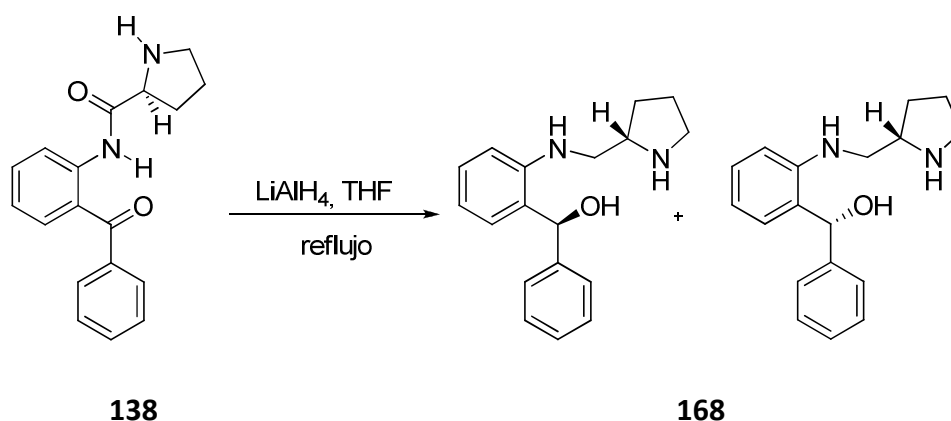


A una disolución de la benzodiazepinona **117** (67 mg, 0.2 mmol) en DMF (8 mL) a 0 °C (baño hielo-agua), se le añadió NaH (18 mg, 0.36 mmol) y se dejó agitando durante 10 min. Sobre esta disolución se adicionó MeI (0.06 mL, 0.3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 30 min. se añadió agua (8 mL) y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl (3×10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad.

La realización de dos cromatografías en columna (SiO₂ 97:3 CH₂Cl₂/MeOH y SiO₂, 99:1 CH₂Cl₂/MeOH) no fue suficiente para la separación de los dos diastereoisómeros obtenidos, en una proporción (60:40), de la metilbenzodiazepinona **118** (44 mg, 63%).

5. Síntesis de 5-fenilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas

Obtención del (S)- y (R)- fenil(2-[[[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]amino]fenil)metanol (168).



A una disolución de la prolinamida **138** (112 mg, 0.4 mmol) en THF seco (15 mL) a 0 °C, se le añadió LiAlH₄ (148 mg, 4.12 mmol) en pequeñas porciones y se calentó a reflujo. Después de 24 h se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-H₂O y se neutralizó con una disolución acuosa de HCl (10%) hasta pH = 6. Se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (3x10 mL) y salmuera (3x10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

El crudo de la reacción se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 95:5 → 90:10 CH₂Cl₂/MeOH) que dio lugar a una mezcla de los dos diastereoisómeros del aminoalcohol **168** (113 mg, cuant.) en una proporción (60:40), como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, ArH), 7.28-7.23 (m, 2H, ArH), 7.19-7.12 (m, 1H, ArH), 6.77 (dd, *J* = 7.5 y 1.4 Hz, 0.4H, ArH), 6.69-6.63 (m, 2H, ArH), 6.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.4H, ArH), 6.26 (s, 0.6H, CH) y 6.02 (s, 0.4H, CH), 5.43 (s ancho, 0.6H, NH) y 5.34 (s ancho, 0.4H, NH), 4.0-3.90 (m, 0.6H) y 3.73-3.57 (m, 1.4H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 0.6H) y 2.84-2.75 (m, 0.4H), 2.66-2.58 (m, 0.6H) y 2.46-2.37 (m, 0.4H) y 2.14-2.05 (m, 0.6H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 1.4H).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 145.69 y 145.41 (C), 142.13 y 141.92 (C), 129.40 y 129.24 (CH), 129.24 y 128.99 (CH), 128.15 y 128.07 (2 \times CH), 127.70 (C), 127.16 y 127.09 (CH), 126.65 (2 \times CH), 117.45 y 117.35 (CH), 111.16 y 111.04 (CH), 72.60 y 71.69 (CH), 59.42 y 59.35 (CH), 44.86 y 44.65 (CH₂), 44.65 y 44.28 (CH₂), 28.27 y 27.74 (CH₂), 23.66 (CH₂).

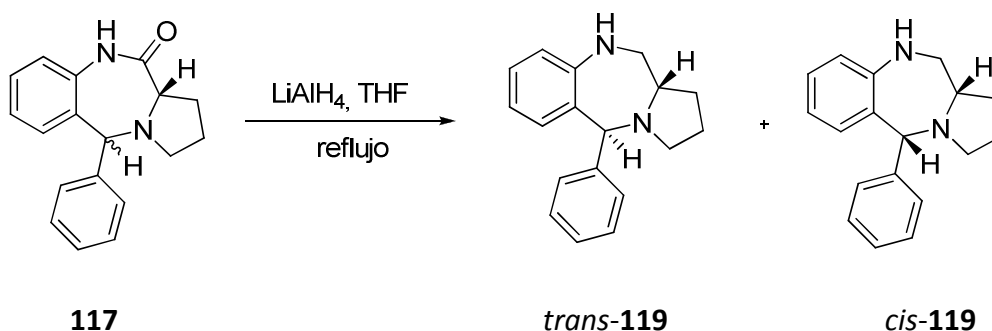
EM (IQ), m/z (%): 283 ([M + H]⁺, 89), 265 (100), 213 (98).

EM (IE), m/z (%): 264 ([M - OH]⁺, 9).

EM (IE), alta resolución calculado para C₁₈H₂₁N₂ [(M - OH)⁺]: 265.1705, encontrado: 265.1703.

IR (KBr): 3414 (OH st), 2958, 2927, 1605, 1459, 1085, cm⁻¹.

Obtención de la (5*S*, 11*aS*)-5-fenil-2,3,5,10,11,11*a*-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepina (*trans*-119) y de la (5*R*, 11*aS*)-5-fenil-2,3,5,10,11,11*a*-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepina (*cis*-119)



A una disolución de la mezcla de diastereoisómeros de la benzodiazepinona **117** (75 mg, 0.27 mmol) en THF seco (16 mL) se le adicionó LiAlH₄ (88 mg, 2.32 mmol) fraccionadamente y se calentó a reflujo durante 6 h. A continuación se enfrió a 0 °C, se trató la mezcla con una disolución acuosa de HCl 1M hasta alcanzar pH neutro, se añadió agua helada (10 mL) y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3×10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad.

Se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose una mezcla de los dos diastereoisómeros de la benzodiazepina **119** (proporción 55:45, 58mg, 81%), que se sometió a una nueva columna cromatográfica (SiO₂, 80:20 AcOEt/hex) que permitió separar los isómeros *trans*-**119** (27 mg, 38%) y el *cis*-**119** (22 mg, 31%) como dos sólidos amorfos.

(-)-(5*S*, 11*aS*)-5-fenil-2,3,5,10,11,11*a*-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepina (*trans*-119). P.f.: 50-55 °C.

¹H-RMN, (CDCl₃), δ (ppm): 7.43-7.42 (m, 2H, ArH), 7.30-7.27 (m, 2H, ArH), 7.23-7.20 (m, 1H, ArH), 7.10 (td, *J* = 7.6 y 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.0 (dd, *J* = 7.5 y 1.2 Hz, 1H, ArH), 6.77 (td, *J* = 7.4 y 1.2 Hz, 1H, ArH), 6.70 (dd, *J* = 7.8 y 0.8 Hz, 1H, ArH), 5.19 (s, 1H, H₅), 3.25-3.19 (m, 1H, H_{11a}), 3.17 (dd, *J* = 12.9 y 2.7 Hz, 1H, H_{3β}), 3.00-2.92 (m, 2H, H_{11α}),

H_{11β}), 2.87-2.82 (m, 1H, H_{3α}), 1.98-1.90 (m, 1H, H_{1α}), 1.87-1.70 (m, 2H, H_{2α}, H_{2β}), 1.57-1.49 (m, 1H, H_{1β}).

¹³C-RMN y DEPT, (CDCl₃), δ (ppm): 148.41 (C), 140.78 (C), 132.09 (CH), 129.36 (C), 129.22 (2×CH), 127.77 (2×CH), 127.71 (CH), 126.65 (CH), 119.86 (CH), 118.87 (CH), 69.18 (CH, C₅), 57.01 (CH, C_{11a}), 51.93 (CH₂, C₁₁), 51.40 (CH₂, C₃), 29.04 (CH₂, C₁), 22.52 (CH₂, C₂).

EM (IQ), m/z (%): 265 ([M + H]⁺, 100), 206 (2), 187 (2).

EM (ESI), m/z (%): 265 ([M + H]⁺, 100).

EM (ESI), alta resolución calculado para C₁₈H₂₁N₂, [(M + H)⁺]: 265.1699, encontrado: 265.1707.

IR (KBr): 3429 (N-H st), 1631 (N-H δ), 1456, 1080 (C-N st) cm⁻¹.

[α]_D²⁰ = - 78.5 (c 1, CH₂Cl₂)

(-)-(5*R*, 11*aS*)-5-fenil-2,3,5,10,11,11*a*-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepina (*cis*-119). P.f.: 80-82°C.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.43-7.42 (m, 2H, ArH), 7.35-7.32 (m, 2H, ArH), 7.28-7.25 (m, 1H, ArH), 7.00-7.07 (m, 1H, ArH), 6.76-6.72 (m, 3H, ArH), 4.86 (s, 1H, H₅), 3.32 (dd, *J* = 11.9 y 2.9 Hz, 1H, H_{11β}), 3.06-2.98 (m, 1H, H_{11*a*}), 2.95-2.90 (m, 1H, H_{11*α*}), 2.81-2.77 (m, 1H, H_{3*α*}), 2.34 (c, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{3β}), 2.10-1.93 (m, 1H, H_{1β}), 1.78-1.67 (m, 2H, H_{2*α*}, H_{2β}), 1.54-1.46 (m, 1H, H_{1*α*}).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 148.65 (C), 142.83 (C), 132.78 (C), 130.77 (CH), 129.29 (2×CH), 128.04 (2×CH), 127.46 (CH), 126.87 (CH), 120.87 (CH), 120.07 (CH), 70.61 (C₅), 65.45 (C_{11*a*}), 53.23 (C₃), 52.33 (C₁₁), 28.77 (C₁), 21.96 (C₂).

EM (IQ), *m/z* (%): 265 ([M + H]⁺, 100), 206 (2), 187 (2).

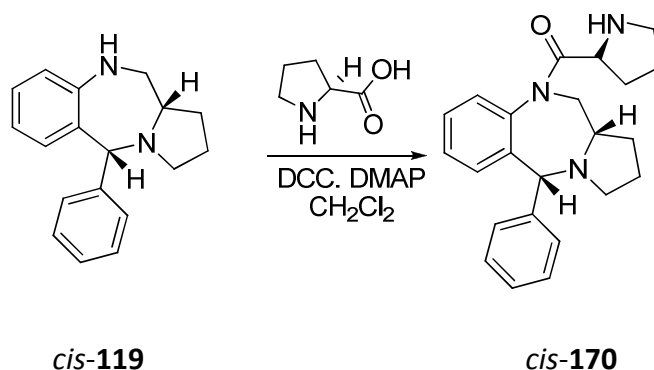
EM (ESI), *m/z* (%): 265 ([M + H]⁺, 100).

EM (ESI), alta resolución calculado para C₁₈H₂₁N₂, [(M + H)⁺]: 265.1699, encontrado: 265.1707.

IR (KBr): 3429 (N-H st), 1631 (N-H δ), 1456, 1080 (C-N st) cm⁻¹.

[α]_D²⁰ = - 7.2 (c 1, CH₂Cl₂).

Obtención de la (5*R*, 11*aS*)-5-fenil-10-*L*-prolil-2,3,5,10,11,11*a*-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepina (*cis*-170).



A una disolución de la benzodiazepina *cis*-119 (60 mg, 0.2 mmol), DCC (190 mg, 0.8 mmol) y DMAP (3 mg, 0.02 mmol) en CH₂Cl₂ (8 mL) se le añadió una disolución de *L*-prolina (36 mg, 0.28 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 2.5 horas se añadió H₂O (8 mL) y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3×10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó a través de una columna cromatográfica (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose la amida *cis*-170 (38 mg, 46%) como un polvo. **P.f.:** 100-103 °C.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, ArH), 7.33 (td, *J* = 7.3 y 1.8 Hz, 2H, ArH), 7.28-7.25 (m, 1H, ArH), 7.05-7.01 (m, 1H, ArH), 6.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH), 6.73-6.72 (m, 2H, ArH), 4.86 (s, 1H, H₅), 3.32 (dd, *J* = 11.9 y 2.9 Hz, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.93 (dd, *J* = 12.0 y 9.9 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 9.1, 8.0 y 3.5 Hz, 1H), 2.34 (c, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.0-1.91 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 4H), 1.60-1.57 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.16-1.05 (m, 2H).

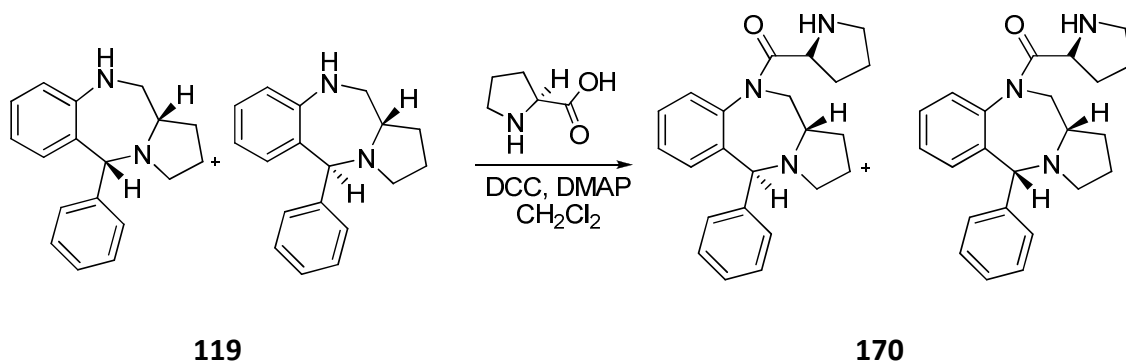
¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 157.79 (CO), 148.65 (C), 142.72 (C), 132.67 (C), 130.77 (CH), 129.28 (2×CH), 128.04 (2×CH), 127.44 (CH), 126.86 (CH), 120.85 (CH), 120.08 (CH), 70.61 (CH), 65.35 (CH), 53.23 (CH₂), 52.29 (CH₂), 49.12 (CH), 33.94 (CH₂), 28.76 (CH₂), 25.60 (CH₂), 24.92 (CH₂), 21.94 (CH₂).

EM (IE), m/z (%): 264 ($[(M - \text{Pro})]^+$, 11).

EM (IQ), m/z (%): 265 ($[(M - \text{Pro}) + \text{H}]^+$, 100).

IR (KBr): 3328, 2930, 2852, 1627 (C=O), 1576 cm^{-1} .

Obtención de la (5*R*, 11*aS*)- y (5*S*, 11*aS*)- 5-fenil-10-*L*-prolil-2,3,5,10,11,11*a*-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepina (170**).**



A una disolución de la mezcla de diastereoisómeros de la benzodiazepina **119** (86 mg, 0.3 mmol), DCC (264 mg, 1.2 mmol) y DMAP (4 mg, 0.03 mmol) en CH₂Cl₂ (13 mL) se le adicionó una disolución de *L*-prolina (50 mg, 0.42 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 4 días se añadió agua (15 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH), separándose los compuestos *trans*-**170** (75 mg, 65%) y *cis*-**170** (20 mg, 17%) como dos sólidos amarillos.

(5*S*,11*aS*)-5-fenil-10-*L*-prolil-2,3,5,10,11,11*a*-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepina (*trans*-170**).**

P.f.: 159-163 °C.

¹**H**-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.43 (dd, *J* = 7.9 y 0.6 Hz, 2H, ArH), 7.27 (dd, *J* = 7.9 y 1.6 Hz, 2H, ArH), 7.22-7.19 (m, 1H, ArH), 7.04 (td, *J* = 7.6 y 1.5 Hz, 1H, ArH), 6.96 (dd, *J* = 7.6 y 1.5 Hz, 1H, ArH), 6.73 (td, *J* = 7.6 y 1.2 Hz, 1H, ArH), 6.66 (dd, *J* = 7.6 y 1.2 Hz, 1H, ArH), 5.19 (s, 1H, H₅), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 13 y 2.7 Hz, 1H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.56

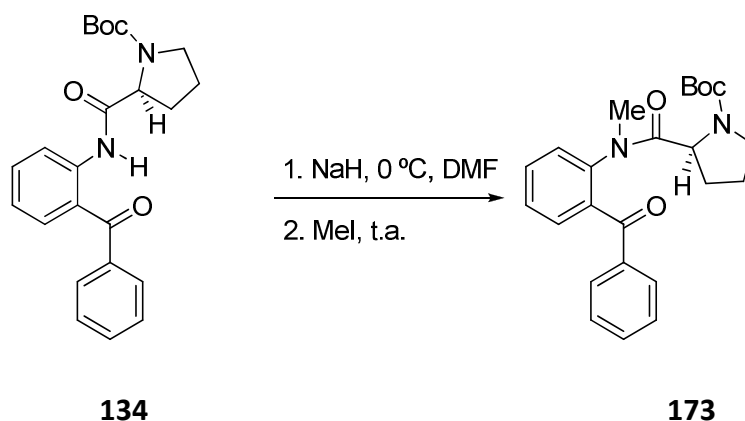
(dt, $J = 3.8$ y 1.3 Hz, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 2H, CH₂), 1.05-1.02 (m, 2H, CH₂).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 156.70 (CO), 148.35 (2×C), 140.70 (C), 132.03 (CH), 129.17 (2×CH), 127.72 (2×CH), 127.67 (CH), 126.61 (CH), 119.81 (CH), 118.82 (CH), 69.17 (CH), 57.04 (CH), 51.94 (CH₂), 51.38 (CH₂), 49.11 (CH), 42.94 (CH₂), 33.94 (CH₂), 29.03 (CH₂), 25.61 (CH₂), 22.52 (CH₂).

IR (KBr): 3328 (NHR₂), 2929, 1627 (C=O) cm⁻¹.

6. Síntesis de las 10-metil-5-arilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinonas

Obtención del (+)-(S)-2-[[[(2-benzoilfenil)(metil)amino]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**173**).



A una disolución de la amida **134** (1.06 g, 2.69 mmol) en DMF (15 mL) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (50%, 233 mg, 4.85 mmol). Al cabo de 10 min de agitación se le adicionó yoduro de metilo (0.251 mL, 4.03 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5.5 h. La mezcla se trató con H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2×5 mL) y salmuera (2×5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y evaporaron a sequedad.

La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) dio lugar a la amida **173** (1.07 g, 98%) como un aceite.

El desdoblamiento observado en la señal del N-Me, y en la del α-hidrógeno de la unidad de prolina indica la presencia de los dos rotámeros de la amida terciaria en una proporción de (60:40), con un desdoblamiento adicional debido a la coexistencia de rotámeros en el carbamato.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.4H, ArH), 7.84-7.81 (m, 1H, ArH), 7.80 (dd, *J* = 8.2 y 1.1 Hz, 1.2H, ArH), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.56-7.51 (m, 1.2H, ArH), 7.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1.4H, ArH), 7.40-7.39 (m, 1.6H, ArH), 7.37-7.31 (m, 1H, ArH),

7.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.2H, ArH), 4.64 (dd, $J = 8.6$ y 2.7 Hz, 0.2H) y 4.57 (dd, $J = 8.6$ y 2.9 Hz, 0.2H), 4.40 (dd, $J = 8.2$ y 4.5 Hz, 0.1H) y 4.37 (dd, $J = 8.2$ y 3.8 Hz, 0.5H), 3.60-3.52 (m, 0.6H), 3.40 (s, 0.6H, NMe) y 3.39 (s, 0.6H, NMe), 3.31-3.27 (m, 0.8H), 3.23-3.16 (m, 0.2H), 3.10 (s, 0.3H, NMe) y 3.09 (s, 1.5H, NMe), 2.04-1.93 (m, 1.8H), 1.75-1.68 (m, 0.8H), 1.67-1.60 (m, 1.6H), 1.54 (s, 1.6H, CH₃), 1.46 (s, 4.6H, CH₃) y 1.40 (s, 2.8H, CH₃).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 195.83, 194.88 y 194.43 (CO), 172.79, 172.06, 171.97 y 171.76 (NCO), 154.16, 153.78 y 153.50 (NCOO), 142.31 y 142.13 (C), 137.24 y 136.84 (C), 136.65, 136.16 y 135.95 (C), 133.45, 132.98 y 132.83 (CH), 131.88, 131.73 y 131.38 (CH), 131.03 y 130.69 (CH), 130.02, 129.65, 129.27, y 129.04 (2×CH), 128.44, 128.20 y 128.08 (2×CH), 127.47, 127.24 y 127.01 (CH), 126.52 y 126.32 (CH), 79.73, 79.20, 79.12 y 78.89 (C), 56.84, 56.55 y 56.41 (CH), 47.05, 46.40 y 46.18 (CH₂), 38.86 y 37.92 (CH₃), 30.50 y 29.73 (CH₂), 28.63, 28.41, 28.30 y 28.23 (3×CH₃), 24.07, 23.62, 23.10 y 22.83 (CH₂).

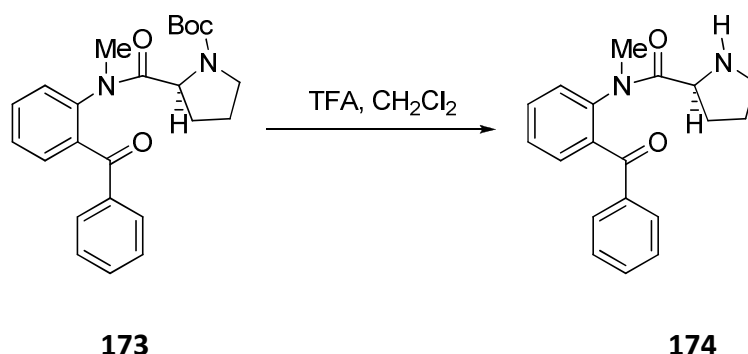
EM (IQ), m/z (%): 409 ([M + H]⁺, 16), 309 (100).

EM (IQ), alta resolución calculado para C₂₄H₂₉N₂O₄, [(M + H)⁺]: 409.2127, encontrado: 409.2130.

IR (KBr): 2975, 1694 (C=O), 1669 (C=O), 1597, 1397, 1164 cm⁻¹.

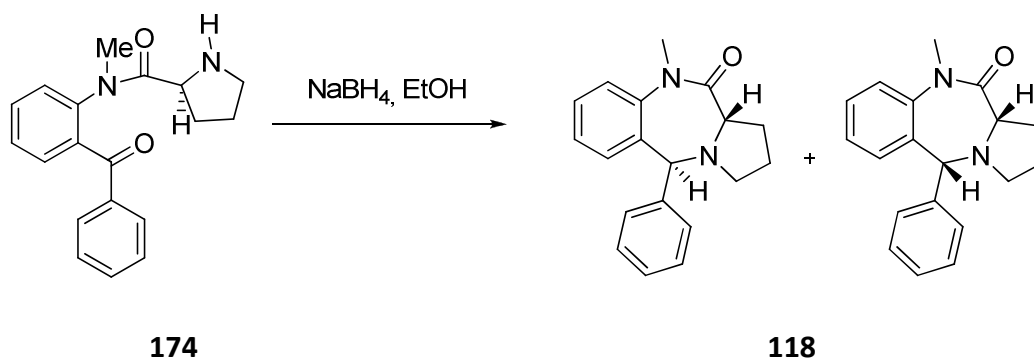
$[\alpha]_D^{20} = +8.8$ (c 1, CH₂Cl₂), ee > 99%.

Obtención de la (-)-(S)-N-(2-benzoilfenil)-N-metil-L-prolinamida (174**).**



A una disolución de la *N*-metilamida **173** (1.07 g, 2.63 mmol) en diclorometano (15 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución se concentró a vacío, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y se trató con una disolución acuosa de NaOH 5N hasta que alcanzó pH 9-11. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró el disolvente hasta obtener el aceite **174** (726 mg, 90%): ee > 99%; [α]_D²⁰ = - 6.2 (*c* 1, CH₂Cl₂). Debido a la gran inestabilidad de este compuesto, se utilizó en el siguiente paso de la síntesis sin purificar ni caracterizar.

Obtención de la (5*R, 11*aS**)- y la (5*S**, 11*aS**)-10-metil-5-fenil-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (**118**).**



A una disolución de la prolinamida **174** (726 mg, 2.35 mmol) en EtOH (15 mL) se le adicionó NaBH₄ (267 mg, 7.06 mmol) fraccionadamente y se dejó agitando. Después de 10 min de agitación a temperatura ambiente se enfrió la disolución a 0 °C con un baño de agua-hielo, se le adicionó una disolución acuosa de HCl (10%) hasta que alcanzó pH = 6 y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL), se lavó con agua (2×10 mL) y salmuera (2×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente para obtener una mezcla de los dos diastereoisómeros de **118** en una proporción (75:25).

La cromatografía en columna (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) dio lugar al compuesto menos polar *cis*-**118** (56 mg, 8%, 0% ee) y el *trans*-**118** (378 mg, 55%, 0% ee) como dos sólidos.

(*Cis*-**118**): P.f.: 180-182 °C.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.36 (td, *J* = 7.2 y 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.35 (td, *J* = 7.7 y 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.28-7.21 (m, 5H, ArH), 7.15-7.12 (m, 2H, ArH), 5.02 (s, 1H, H₅), 3.21 (td, *J* = 8.0 y 2.1 Hz, 1H, H_{3α}), 3.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{11a}), 2.81 (s, 3H, NMe), 2.73 (c, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{3β}), 2.52-2.46 (m, 1H, H_{2β}), 2.06-1.98 (m, 1H, H_{1α}), 1.82-1.75 (m, 2H, H_{2α}, H_{1β}).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 169.69 (CO), 144.10 (C), 141.98 (C), 135.09 (C), 130.64 (CH), 128.40 (CH), 127.94 ($2\times\text{CH}$), 126.41 (CH), 126.18 ($2\times\text{CH}$), 125.92 (CH), 123.82 (CH), 68.13 (C_5), 59.99 (C_{11a}), 54.00 (C_3), 34.31 (NMe), 25.26 (C_2), 22.54 (C_1).

IR (neta) 1673, 1572, 1492 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.2$ (c 1, CH_2Cl_2).

(Trans-118):

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 7.39-7.35 (m, 3H, ArH), 7.33-7.28 (m, 2H, ArH), 7.25 (td, $J = 7.8$ y 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.16 (dd, $J = 7.8$ y 1.2 Hz, 1H, ArH), 6.98 (td, $J = 7.7$ y 1.2 Hz, 1H, ArH), 6.59 (dd, $J = 7.7$ y 1.5 Hz, 1H, ArH), 4.53 (s, 1H, H_5), 3.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_{11a}), 3.48 (s, 3H, NMe), 2.95-2.91 (m, 1H, $\text{H}_{3\beta}$), 2.43-2.39 (m, 1H, H_1), 2.33 (c, $J = 8.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\alpha}$), 2.07-2.00 (m, 1H, H_1), 1.84-1.73 (m, 2H, H_2).

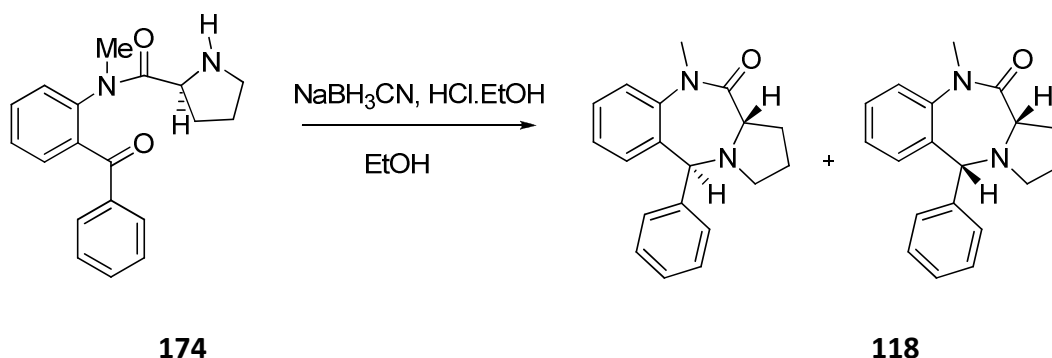
^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 170.03 (CO), 143.01 (C), 139.87 (C), 136.06 (C), 128.52 ($2\times\text{CH}$), 128.36 (CH), 128.26 ($2\times\text{CH}$), 128.02 (CH), 127.45 (CH), 125.44 (CH), 121.15 (CH), 66.00 (C_5), 61.11 (C_{11a}), 51.92 (C_3), 34.70 (NMe), 24.10 (C_1), 23.28 (C_2).

EM (IQ), m/z (%): 293 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

EM (IQ), alta resolución: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$, $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 293.1654, encontrado: 293.1646.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.6$ (c 1, CH_2Cl_2).

Obtención de la (5*R, 11*aS**)- y la (5*S**, 11*aS**)-10-metil-5-fenil-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (**118**).**



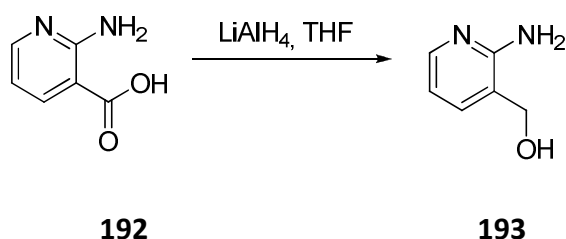
A una disolución de la amida **174** (110 mg, 0.356 mmol) en EtOH (5 mL) se le adicionó NaBH₃CN (11 mg, 0.178 mmol) y una disolución de HCl en EtOH (1.25 M) hasta que la mezcla alcanzó pH = 4 y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de una hora se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (10 mL) y se llevó a pH neutro con una disolución acuosa de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró.

El crudo de reacción se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) obteniéndose los dos diastereoisómeros de **118** (95 mg, 91%) como dos sólidos amarillos en una proporción trans/cis de (90:10).

II. Síntesis de pirido[e]pirrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-10-onas

1. Síntesis de la (9a*S*)-5,7,8,9a,11-hexahidro-10*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-ona (**123a**).

Obtención del (2-aminopiridin-3-il)metanol (**193**).



A una disolución con **192** (200 mg, 1.45 mol) en THF seco (10 mL) se le adicionó LiAlH₄ (549 mg, 14.5 mmol) fraccionadamente y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 15.5 h se llevó a 0 °C y se le adicionó una disolución saturada de Na₂SO₄ hasta que se observó el cese del burbujeo. Se separaron las fases obtenidas y se filtró la fase orgánica a través de celita, haciendo sucesivos lavados con CH₂Cl₂ (3×10 mL), y se evaporó el disolvente. Se obtuvo el compuesto **193** (155 mg, 88%) en forma de un sólido.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.88 (dd, *J* = 5.1 y 1.5 Hz, 1H, H₆), 7.28 (dd, *J* = 7.4 y 1.5 Hz, 1H, H₄), 6.57 (dd, *J* = 7.4 y 5.1 Hz, 1H, H₅), 5.0 (s ancho, 2H, NH₂), 4.58 (s, 2H, CH₂), 3.51 (s ancho, 1H, OH).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 157.75 (C), 147.11 (CH), 136.58 (CH), 119.42 (C), 113.65 (CH), 62.94 (CH₂).

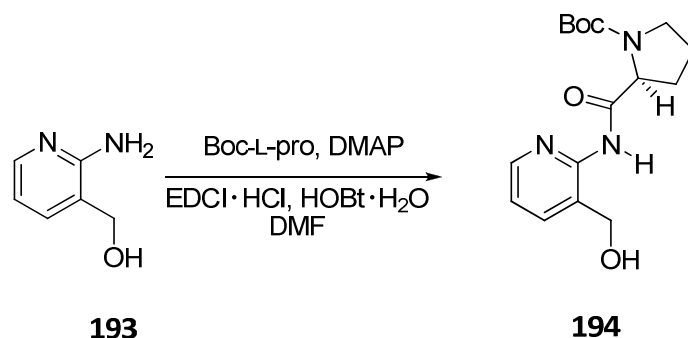
EM (IE), *m/z* (%): 124 (16), 107 (6).

EM (IQ), *m/z* (%): 125 ([M+H]⁺, 77), 107 ([M-OH]⁺, 100).

EM (IE), alta resolución calculado para C₆H₈N₂O, [M⁺]: 124.0637, encontrado: 124.0635.

IR (CHCl₃): 3364, 2923, 1443, 1361, 1028 cm⁻¹.

Obtención del (2S)-2-([3-(hidroximetil)piridin-2-il]amino)carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (194**).**



A una disolución de Boc-L-pro (316 mg, 1.47 mmol), DMAP (15 mg, 0.122 mmol), HOBT·H₂O (224 mg, 1.47 mmol) y EDCI·HCl (281 g, 1.47 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió una disolución del aminoalcohol **193** (152 mg, 1.22 mmol) en DMF (4 mL) y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 17 h se adicionó una disolución acuosa de NaHCO₃ (5 mL) y se extrajo con AcOEt (5×5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl (3×5 mL), se secaron con Na₂SO₄ (anh), se filtraron y se evaporaron a sequedad.

Se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 93:7 CH₂Cl₂/MeOH) obteniéndose la amida **194** (265 mg, 67%) como un aceite amarillo.

El desdoblamiento y ensanchamiento de algunas señales en los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN, indican la existencia de rotámeros en el carbamato en una proporción (55:45).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.07-8.06 (m, 1H, H₆), 7.46 (dd, *J* = 7.2 y 1.3 Hz, 0.55H, H₄) y 7.42 (dd, *J* = 7.2 y 1.1 Hz, 0.45H, H₄), 6.64 (td, *J* = 7.2 y 5.1 Hz, 1H, H₅), 5.14-5.04 (m, 2H), 5.01 (s ancho, 1H, NH), 4.32 (dd, *J* = 8.5 y 3.9 Hz, 0.45H) y 4.25 (dd, *J* = 8.6 y 3.5 Hz, 0.55H), 3.56-3.35 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 1H), 1.99-1.78 (m, 4H), 1.45 (s ancho, 4H, CH₃) y 1.30 (s ancho, 5H, CH₃).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 173.41 y 173.15 (HNCO), 157.74 y 157.54 (NCOO), 154.39 y 153.55 (C), 148.85 y 148.64 (CH), 139.36 y 138.83 (CH), 114.12 y

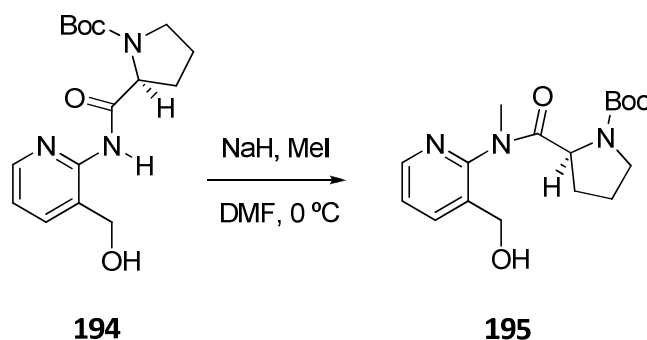
114.05 (C), 113.87 y 113.63 (CH), 79.94 (C), 64.43 y 63.84 (CH₂), 58.99 y 58.82 (CH), 46.50 y 46.22 (CH₂), 30.79 y 29.76 (CH₂), 28.29 y 28.02 (CH₃), 24.34 y 23.50 (CH₂).

EM (IE), m/z (%): 321 (M⁺, 9), 151 (12), 107 (100).

EM (IE), alta resolución calculado para C₁₆H₂₃N₃O₄, [M⁺]: 321.1688, encontrado: 321.1683.

IR (neta): 3367, 2976, 1746 (C=O), 1698 (C=O), 1398, 1160 cm⁻¹.

Obtención de (2S)-2-([3-(hidroximetil)piridin-2-il](metil)amino)carbonil} pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (195**).**



A una disolución de la amida **194** (260 mg, 0.81 mmol) en DMF (4 mL) a 0 °C, se le añadió NaH (50%, 38 mg, 0.81 mmol) y se dejó agitando a esa temperatura. Al cabo de 10 minutos se le adicionó MeI (0.050 mL, 0.81 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 5.5 horas se añadió H₂O (10 mL) y se extrajo con AcOEt (5×5 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (2×5 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró, se evaporó y se secó.

El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 93:7 CH₂Cl₂/MeOH) obteniéndose la amida **195** (75 mg, 55 %) como un aceite naranja.

El desdoblamiento y ensanchamiento de algunas señales en los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN, son indicativos de la existencia de rotámeros en la amida terciaria en una proporción (50:50), con un desdoblamiento adicional debido a la coexistencia con los rotámeros del carbamato.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.17 (dd, *J* = 5.1 y 1.6 Hz, 1H, H₆), 7.40 (dd, *J* = 7.3 y 1.6 Hz, 0.5H, H₄) y 7.34 (dd, *J* = 7.3 y 1.6 Hz, 0.5H, H₄), 6.54 (td, *J* = 7.3 y 5.1 Hz, 1H, H₅), 5.27 (s ancho, 0.5H, OH) y 5.13 (d ancho, *J* = 5.7 Hz, 0.5H, OH), 5.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.60-3.39 (m, 2H), 3.03 (s, 0.75H, NMe), 3.02 (s, 1.5H, NMe) y 3.0 (s, 0.75H, NMe), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.47 (s, 4H, CH₃), 1.42 (s, 1H, CH₃) y 1.30 (s, 4H, CH₃).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 173.55 y 173.48 (HNCO), 157.93 y 157.63 (NCOO), 154.43 y 153.57 (C), 148.74 y 148.57 (CH), 138.70 y 138.04 (CH), 114.21 y

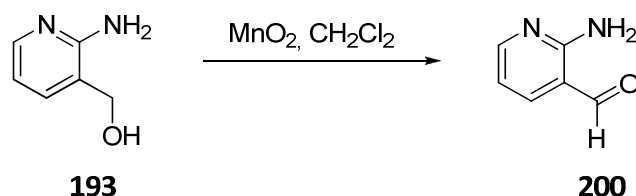
114.07 (C), 111.91 y 111.51 (CH), 79.97 (C), 64.85 y 64.09 (CH₂), 59.04 y 58.81 (CH), 46.58 y 46.25 (CH₂), 30.83 y 29.76 (CH₂), 28.46 (NMe), 28.34 y 28.01 (CH₃), 24.49 y 23.54 (CH₂).

EM (IE), m/z (%): 335 (M⁺, 6), 165 (12), 137 (14), 121 (100).

EM (IE), alta resolución calculado para C₁₇H₂₅N₃O₄, [M⁺]: 335.1845, encontrado: 335.1855.

IR (CHCl₃): 3418, 2976, 1747, 1699 (C=O), 1603 (C=O), 1514, 1403, 1160 cm⁻¹.

Obtención del 2-aminonicotinaldehído (**200**).



A una disolución del aminoalcohol **193** (200 mg, 1.61 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se le añadió MnO_2 (2.1 g, 24.16 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 18 h se filtró a través de celita haciendo lavados con CH_2Cl_2 y se evaporó el disolvente. Se obtuvo el aldehído **200** (166 mg, 85 %) como un sólido en forma de agujas. **P.f.:** 99-101 °C.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 9.86 (s, 1H, CHO), 8.26 (dd, $J = 4.8$ y 1.9 Hz, 1H, H_6), 7.80 (dd, $J = 7.6$ y 1.9 Hz, 1H, H_4), 7.01 (s ancho, 2H, NH_2), 6.73 (dd, $J = 7.6$ y 4.8 Hz, 1H, H_5).

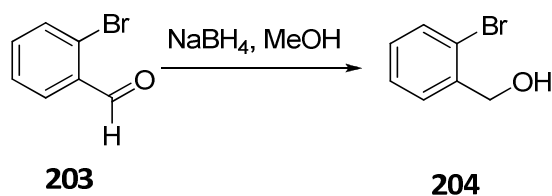
^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 192.57 (CO), 158.33 (C), 154.62 (CH), 144.12 (CH), 113.70 (C), 112.76 (CH).

EM (IE), m/z (%): 122 (M^+ , 13), 94 (18), 93 (14), 58 (100).

EM (IE), alta resolución calculado para $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$, [M^+]: 122.0480, encontrado: 122.0483.

IR (KBr): 4134, 3414, 2750, 1668, 1628, 1561, 1451, 1213, 1196, 1137 cm^{-1} .

Obtención del (2-bromofenil)metanol (**204**).



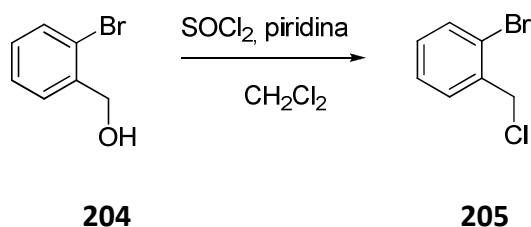
A una disolución del bromobencilaldehído **203** (700 mg, 3.78 mmol) en MeOH (10 mL) se le adicionó lentamente NaBH₄ (214 mg, 5.67 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 40 min se concentró el disolvente, se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y se hicieron lavados con salmuera (3×5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose el bromobencilalcohol **204** (706 mg, cuantitativo) como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.51 (dd, *J* = 7.7 y 1.0 Hz, 1H, H₃), 7.43 (dd, *J* = 7.5 y 1.5 Hz, 1H, H₆), 7.29 (td, *J* = 7.5 y 1.0 Hz, 1H, H₅), 7.13 (td, *J* = 7.7 y 1.5 Hz, 1H, H₄), 4.69 (s, 2H, CH₂), 2.67 (s ancho, 1H, OH).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 139.57 (C), 132.43 (CH), 128.94 (CH), 128.66 (CH), 127.56 (CH), 122.36 (C), 64.77 (CH₂).

IR (KBr): 2919, 1458, 1376 cm⁻¹.

Obtención del 1-bromo-2-(clorometil)benceno (205).



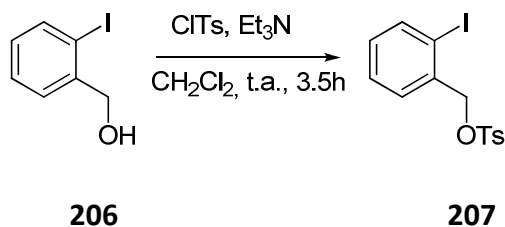
Una disolución del bromobencilalcohol **204** (786 mg, 4.20 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se enfrió a 0 °C, se le adicionaron SOCl_2 (0.304 mL, 4.20 mmol) gota a gota y piridina (0.340 mL, 4.20 mmol) y se dejó agitando. Al cabo de 6 horas se añadió agua helada (5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. Se obtuvo el compuesto **205** (721 mg, 83%) como un aceite.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 7.52 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H, CH_2).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 136.39 (C), 132.89 (CH), 130.71 (CH), 129.90 (CH), 129.68 (CH), 123.93 (C), 40.04 (CH_2).

IR (neta): 2924, 1631, 1483, 1471, 1253, 1234, 755 cm^{-1} .

Obtención de 2-yodobencil-4-metilbencenosulfonato (**207**).



A una disolución del alcohol 2-yodobencílico **206** (100 mg, 0.4 mmol) y cloruro de tosilo (90 mg, 0.44 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se le adicionó Et_3N (0.06 mL, 0.44 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente. Al cabo de 3 horas se añadió una disolución acuosa de NaHCO_3 (5 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (3×5 mL), se lavó la fase orgánica con salmuera (3×5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó con una columna cromatográfica (SiO_2 , hexano), obteniéndose el producto **207** (50 mg, 33%) como un aceite.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.37-7.26 (m, 4H, ArH), 7.01 (td, $J = 8.0$ y 1.8 Hz, 1H, ArH), 5.11 (s, 2H, CH_2), 2.46 (s, 3H, CH_3).

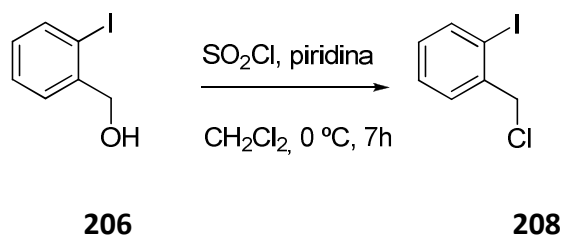
^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 144.92 (C), 139.48 (CH), 135.95 (C), 132.89 (C), 130.48 (CH), 129.95 (CH), 129.81 (2×CH), 128.45 (CH), 128.08 (2×CH), 98.15 (C-I), 75.19 (CH_2), 21.64 (CH_3).

EM (IE), m/z (%): 388 (M^+ , 3), 261 (30), 233 (62), 217 (100), 91 (86).

EM (IE) alta resolución calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{IO}_3\text{S}$, [M^+]: 388.9664, encontrado: 388.9660.

IR (KBr): 3038, 1438, 1193 (SO_2), 1131, 1044, 1014 cm^{-1} .

Obtención de 1-(clorometil)-2-yodobenceno (**208**).



A una disolución del alcohol **206** (100 mg, 0.4 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) se le añadió cloruro de tionilo (0.03 mL, 0.4 mmol) gota a gota y piridina (0.03 mL, 0.4 mmol) y se dejó agitando a 0 °C. Al cabo de 7 horas se adicionó agua (5 mL) sobre la disolución, se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3×5 mL) y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de NaHCO_3 , se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. Se obtuvo el producto esperado **208** (90 mg, 86%) como un aceite.

¹H-RMN (CDCl_3), δ (ppm): 7.80 (dd, $J = 7.7$ y 0.8 Hz, 1H, H_3), 7.48 (dd, $J = 7.5$ y 1.5 Hz, 1H, H_6), 7.35 (td, $J = 7.5$ y 0.8 Hz, 1H, H_5), 7.00 (td, $J = 7.7$ y 1.5 Hz, 1H, H_4), 4.67 (s, 2H, CH_2).

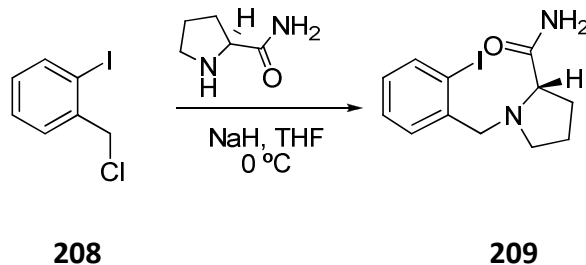
EM (IQ) alta resolución calculado para $C_{12}H_{16}IN_2O$, $[(M + H)^+]$: 331.0307, encontrado: 331.0301.

IR (KBr): 3381 (NH), 3207, 1630 (C=O), 1307, 580-688 (C-I) cm^{-1} .

(S)-N-1-bis(2-yodobencil)pirrolidina-2-carboxamida (210).

1H -RMN ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.82-7.75 (m, 2H, ArH), 7.29-7.26 (m, 3H, ArH), 7.12 (dd, $J = 7.6$ y 1.6 Hz, 1H, ArH), 6.95 (ddd, $J = 8.3, 3.7$ y 1.2 Hz, 2H, ArH), 4.36 (dd, $J = 15.0$ y 6.3 Hz, 1H) y 4.17 (dd, $J = 14.9$ y 5.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H, CH_2), 3.31 (dd, $J = 10.2$ y 4.03 Hz, 1H, CH), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.50 (ddd, $J = 15.5, 9.3$ y 6.3 Hz, 1H), 2.26 (dtd, $J = 12.9, 10.3$ y 7.9 Hz, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 2H).

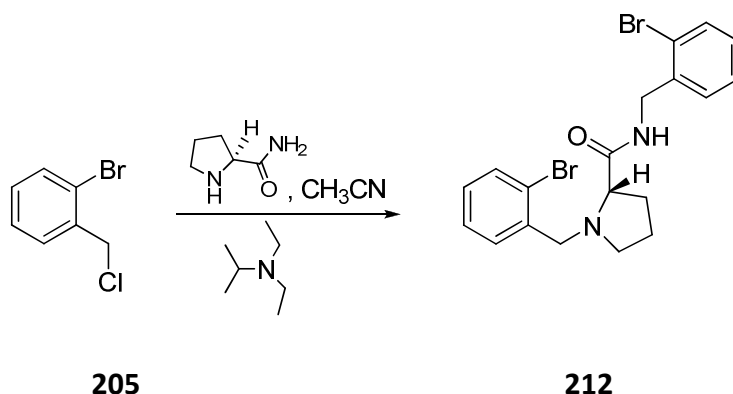
Método B:



Una disolución de L-Prolinamida (50 mg, 0.48 mmol) y NaH (20 mg, 0.48 mmol) en THF (5 mL) se agitó en a 0 °C durante 15 min. A continuación se adicionó una disolución de **208** (90 mg, 0.4 mmol) en THF (5 mL) y se dejó agitar a temperatura ambiente. Al cabo de 1 hora se concentró el disolvente, se añadió agua (5 mL), NH_4Cl (5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×5 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3×5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Su purificación mediante una cromatografía en columna (SiO_2 , 80:20 AcOEt/hex) dio lugar a la prolinamida **209** (73 mg, 60 %).

Obtención de la (S)-N-1-bis(2-bromobencil)pirrolidin-2-carboxamida (212).



A una disolución del compuesto dihalogenado **205** (721 mg, 3.51 mmol) en CH_3CN (15 mL) se le añadieron L-Prolinamida (363 mg, 3.19 mmol) y base de Hünig (0.83 mL, 4.78 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente. Al cabo de 24 h se le adicionó H_2O (10 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (3×5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. Se obtuvo el dímero **212** (825 mg, 66 %) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 7.51 (ddd, $J = 12.1, 9.1$ y 5.0 Hz, 2H, ArH), 7.37-7.10 (m, 6H, ArH), 6.06 (s ancho, 1 H), 4.70 (s, 1H), 3.88 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 10.1$ y 4.8 Hz, 1H, CH), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.43 (dt, $J = 9.4$ y 7.0 Hz, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.0-1.90 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 2H).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 178.0 (CO), 137.49 (C), 132.88 (2×CH), 130.92 (2×CH), 129.98 (C), 128.91 (2×CH), 127.77 (C), 127.42 (2×CH), 124.44 (C), 67.22 (CH), 59.74 (CH_2), 54.27 (CH_2), 46.08 (CH_2), 30.70 (CH_2), 24.05 (CH_2).

EM (IQ), m/z (%): 453 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 6), 238 (100).

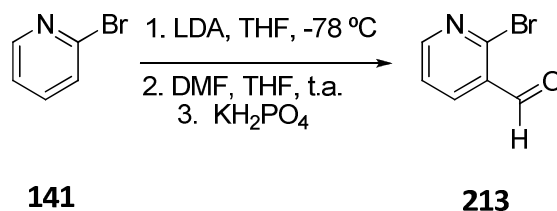
EM (IQ) alta resolución calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}^{79}\text{Br}_2$, $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 451.0021, obtenido: 451.0023.

EM (IQ) alta resolución calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$, $[(\text{M} + \text{H})^+ + 2]$: 453.0000, obtenido: 453.0000.

EM (IQ) alta resolución calculado para $C_{19}H_{21}N_2O^{81}Br_2$, $[(M + H)^+ + 4]$: 454.9980, obtenido: 454.9983.

IR (KBr): 3387, 3204, 1634 (C=O) cm^{-1} .

Obtención del 2-bromonicotinaldehído (213)



Una disolución de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (2.66 mL, 18.9 mmol) en THF (5 mL) se enfrió a 0 °C, se le añadió una disolución de $n\text{BuLi}$ en hexano (2.5 M) (0.69 mL, 18.9 mmol) gota a gota y se dejó en agitación durante 30 minutos. A continuación se llevó la mezcla a -78 °C (baño acetona- CO_2), se añadió la 2-bromopiridina **141** (0.60 mL, 6.3 mmol) lentamente y se mantuvo agitando. Después de una hora se añadió DMF (1.94 mL, 25.2 mmol). Al cabo de 2 horas se añadió una disolución acuosa de KH_2PO_4 (5 mL) y se dejó en agitación hasta que alcanzó la temperatura ambiente. Se extrajo con AcOEt (3×5 mL) y se lavó con salmuera (3×5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó a través de una columna cromatográfica (SiO_2 , 15:85 AcOEt /hex), obteniéndose el aldehído **213** (147 mg, 24%) como un sólido cristalino, recuperándose un 76% de la 2-bromopiridina inicial **141**.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3), δ (ppm): 10.35 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H, CHO), 8.58 (dd, $J = 4.7$ y 2.1 Hz, 1H, H_6), 8.19 (dd, $J = 7.6$ y 2.1 Hz, 1H, H_4), 7.45 (ddd, $J = 7.6, 4.7$ y 0.5 Hz, 1H, H_5).

$^{13}\text{C-RMN}$ y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 191.00 (CHO), 154.49 (C_6), 145.33 (C_2), 137.94 (C_4), 130.55 (C_3), 123.43 (C_5).

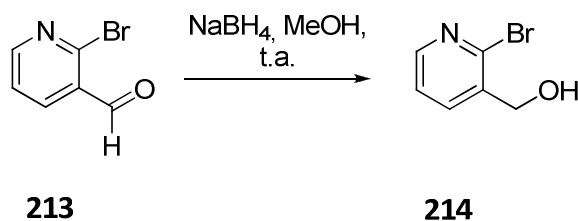
EM (IE), m/z (%): 186 ($\text{M}^+ + 2$, 45), 184 (M^+ , 46), 105 (100).

EM (IE) alta resolución calculado para $\text{C}_6\text{H}_4\text{NOBr}$, [M^+]: 184.9476, obtenido: 184.9479.

EM (IE) alta resolución calculado para $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}^{81}\text{Br}$, [$\text{M}^+ + 2$]: 186.9456, obtenido: 186.9463.

IR (CHCl_3): 2923, 1695 (C=O), 1049 cm^{-1} .

Obtención del (2-bromopiridin-3-il)metanol (**214**)



A una disolución del aldehído **213** (300 mg, 1.61 mmol) en metanol (10 mL) se le añadió NaBH_4 (91 mg, 2.42 mmol) en porciones y se dejó en agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Al cabo de ese tiempo, se concentró el disolvente, se añadió agua (5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×5mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (3×5mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente obteniéndose el alcohol **214** (250 mg, 83%) en forma de sólido blanco cristalino.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3), δ (ppm): 8.27 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, H_6), 7.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_4), 7.31 (dd, $J = 7.3$ y 4.3 Hz, 1H, H_5), 4.74 (s, 2H, CH_2), 2.66 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-RMN}$ y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 148.59 (C_6), 141.50 (C_2), 137.31 (C_3), 136.60 (C_4), 123.07 (C_5), 63.29 (CH_2).

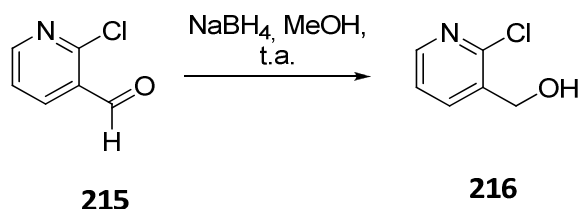
EM (IE), m/z (%): 188 ($\text{M}^+ + 2$, 21), 186 (M^+ , 23), 158 (5), 106 (100).

EM (IE) alta resolución calculado para $\text{C}_6\text{H}_6\text{NO}^{79}\text{Br}$, [M^+]: 186.9633, obtenido: 186.9630.

EM (IE) alta resolución calculado para $\text{C}_6\text{H}_6\text{NO}^{81}\text{Br}$, [$\text{M}^+ + 2$]: 188.9612, obtenido: 188.9612.

IR (KBr): 3263, 1399, 1042 cm^{-1} .

Obtención del (2-cloropiridin-3-il)metanol (**216**).



A una disolución del aldehído **215** (710 g, 4.55 mmol) en MeOH (35 mL) se añadió NaBH₄ lentamente (257 mg, 6.82 mmol) y se dejó agitando a temperatura ambiente. Al cabo de 20 min se concentró el disolvente, se añadió H₂O (15 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl (2×15 mL), se secaron con Na₂SO₄ (anh), se filtraron a gravedad y se evaporaron a sequedad. Se obtuvo el alcohol **216** (567 mg, 87 %) como un sólido.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.24 (dd, *J* = 4.6 y 1.9 Hz, 1H, H₆), 7.95-4.92 (m, 1H, H₄), 7.27 (dd, *J* = 7.6 y 4.6 Hz, 1H, H₅), 4.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, CH₂), 4.08 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, OH).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 148.73 (C₂), 147.63 (C₆), 136.86 (C₄), 135.51 (C₃), 122.75 (C₅), 60.87 (CH₂).

EM (IE), *m/z* (%): 145 (M⁺ + 2, 23), 143 (M⁺, 69), 108 (100).

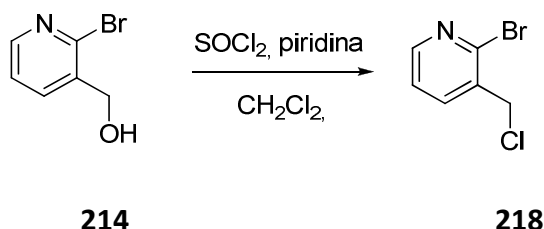
EM (IE) alta resolución calculado para C₆H₆NO³⁵Cl, [M⁺]: 143.0138, obtenido: 143.0143.

EM (IQ), *m/z* (%): 146 ([M + H]⁺ + 2, 24), 144 ([M + H]⁺, 75).

EM (IQ) alta resolución calculado para C₆H₆NO³⁵Cl, [(M + H)⁺]: 144.0216, obtenido: 144.0214.

IR (KBr): 3264, 1572, 1412, 1047 cm⁻¹.

Obtención de la 2-bromo-3-(clorometil)piridina (**218**)



A una disolución del alcohol **214** (121 mg, 0.6 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0.05 mL, 0.6 mmol) gota a gota, piridina (0.05 mL, 0.6 mmol) y se mantuvo en agitación a esa temperatura. Al cabo de 8 horas, se añadió agua helada y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de NaHCO_3 (3×10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad.

Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO_2 , AcOEt), obteniéndose el producto clorado **218** (125 mg, 95 %) como un sólido amorfo.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.34 (dd, $J = 4.7$ y 1.9 Hz, 1H, H_6), 7.23 (ddd, $J = 7.3$, 1.9 y 0.5 Hz, 1H, H_4), 7.32 (dd, $J = 7.3$ y 4.7 Hz, 1H, H_5), 4.68 (s, 2H, CH_2).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 149.64 (C_6), 143.16 (C_2), 138.56 (C_4), 134.10 (C_3), 123.12 (C_5), 44.63 (CH_2).

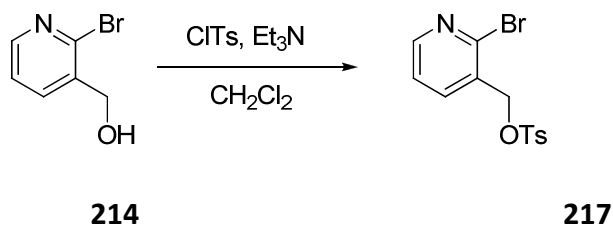
EM (IE), m/z (%): 209 ($\text{M}^+ + 2$, 8), 207 (M^+ , 59), 179 (99), 126 (25).

EM (IQ) alta resolución calculado para $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}^{37}\text{ClBr}$, $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 207.9343, obtenido: 207.9343

EM (IQ) alta resolución calculado para $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}^{37}\text{Cl}^{81}\text{Br}$, $[(\text{M} + \text{H})^+ + 2]$: 209.9322, obtenido: 209.9319.

IR (CHCl_3): 2923, 1559, 1406, 1052 (ArBr), 1117 (ArCl) cm^{-1} .

Obtención del (2-bromopiridin-3-il)metil-4-metilbencenosulfonato (**217**)



A una disolución del bromoalcohol **214** (18 mg, 0.09 mmol) y cloruro de tosilo (20 mg, 0.10 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se le adicionó Et_3N (0.014 mL, 0.10 mmol) gota a gota y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 4.5 horas se añadió una disolución acuosa de NaHCO_3 (5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (2×10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad.

El crudo de reacción se purificó con una columna cromatográfica (SiO_2 , 1:6:1 $\text{AcOEt}/\text{hex}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), dando lugar al tosionato **217** (18 mg, 56%) como un sólido amorfo.

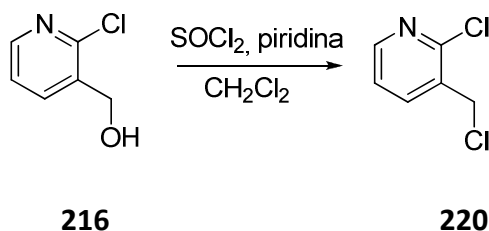
^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.32 (dd, $J = 4.7$ y 1.3 Hz, 1H, H_6), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$, $\text{H}_{6'}$), 7.74 (dd, $J = 7.6$ y 1.3 Hz, 1H, H_4), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{4'}$), 7.28 (dd, $J = 7.6$ y 4.7 Hz, 1H, H_5), 5.11 (s, 2H, CH_2), 2.46 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 150.00 (C_6), 145.35 (C_2), 141.95 ($\text{C}_{4'}$), 137.73 (C_4), 134.94 (C_3), 130.00 (2×CH), 128.05 (2×CH), 122.95 (C_5), 69.22 (CH_2), 29.69 ($\text{C}_{1'}$), 21.69 (CH_3).

EM (IQ), m/z (%): 343 ($[\text{M} + \text{H}]^+ + 2$, 3), 341 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 4), 286 (36), 92 (100).

IR (neta): 2923, 2853, 1463, 1261 cm^{-1} .

Obtención de la 2-cloro-3-(clorometil)piridina (**220**).



Se preparó una disolución del cloroalcohol **216** (147 mg, 0.93 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL) y se llevó a 0 °C. Se añadieron SOCl_2 (0.134 mL, 1.85 mmol) gota a gota y piridina (0.150 mL, 1.85 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 5.5 h se enfrió a 0 °C, se añadió H_2O helada (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (2×10 mL), se secó con Na_2SO_4 (anh), se filtró y se concentró a sequedad. Se obtuvo el compuesto **220** (150 mg, cuantitativo) como un sólido amarillo.

¹H-RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.36 (dd, $J = 4.6$ y 2.1 Hz, 1H, H_6), 7.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_4), 7.29 (ddd, $J = 7.5$, 4.6 y 1.8 Hz, 1H, H_5), 4.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, CH_2).

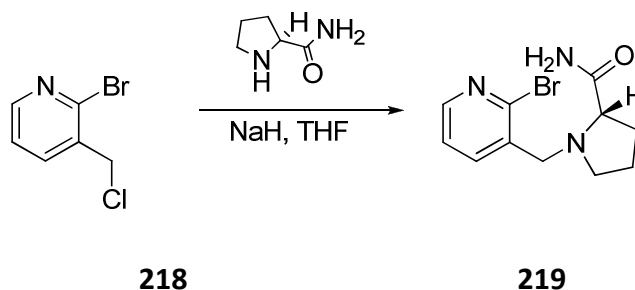
¹³C-RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 150.37 (C_2), 149.20 (C_6), 138.93 (C_4), 131.56 (C_3), 122.74 (C_5), 42.46 (CH_2).

EM (IE), m/z (%): 163 ($\text{M}^+ + 2$, 14), 161 (M^+ , 23), 126 (100).

IR (neta): 2923, 2853, 1463, 1261 cm^{-1} .

Obtención de 1-[(2-bromopiridin-3-il)metil]-L-prolinamida (**219**).

Método A



Una disolución de L-prolinamida (82 mg, 0.72 mmol) y NaH (50%) (31 mg, 0.72 mmol) en THF (6 mL) se dejó en agitación a 0 °C. Al cabo de 15 min se le adicionó una disolución de **218** (100 mg, 0.48 mmol) en THF (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 24 h se concentró el disolvente. Al residuo se le añadió H₂O (5 mL), se extrajo con CH₂Cl₂ (3×5 mL), se lavó con NaCl (3×5 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó.

El crudo obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose la prolinamida **219** (54 mg, 40%) como un sólido.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.30 (dd, *J* = 4.7 y 1.9 Hz, 1H, H₆), 7.67 (dd, *J* = 7.4 y 1.9 Hz, 1H, H₄), 7.24 (dd, *J* = 7.4 y 4.7 Hz, 1H, H₅), 7.10 (s ancho, 1H, NH), 5.71 (s ancho, 1H, NH), 3.86 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H₁), 3.76 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H₁), 3.20 (dd, *J* = 10.1 y 4.9 Hz, 1H, H₂), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 2H, CH₂).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 177.43 (CO), 148.86 (C₆), 144.22 (C₂), 138.88 (C₄), 134.95 (C₃), 122.89 (C₅), 67.46 (C₂), 59.01 (CH₂), 54.52 (CH₂), 30.79 (CH₂), 24.11 (CH₂).

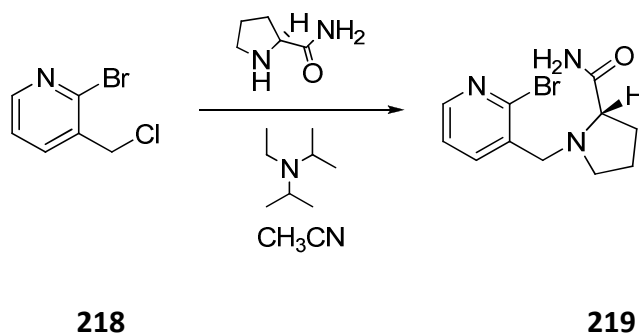
EM (IQ), *m/z* (%): 286 ([M + H]⁺ + 2, 73), 285 ([M + H]⁺, 78), 239 (100).

EM (IQ) alta resolución calculado para C₁₁H₁₅N₃O⁷⁹Br, [(M + H)⁺]: 284.0398, obtenido: 284.0397.

EM (IQ) alta resolución calculado para C₁₁H₁₅N₃O⁸¹Br, [(M + H)⁺ + 2]: 286.0378, obtenido: 286.0381.

IR (KBr): 3404, 3255, 3208, 1636 (C=O), 1406, 1053 cm^{-1} .

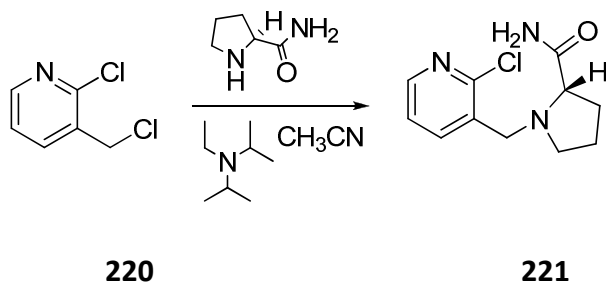
Método B



Una disolución de **218** (192 mg, 0.93 mmol), L-prolinamida (96 mg, 0.85 mmol) y base de Hünig (0.221 mL, 1.27 mmol) en CH_3CN (10 mL) se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 30 h se concentró la disolución. Al residuo se le añadió H_2O (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 (anh), se filtró y se concentró a sequedad..

Se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO_2 , 93:7 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), obteniéndose el compuesto **219** (147 mg, 55%) en forma de un sólido blanco.

Obtención de la 1-[(2-cloropiridin-3-il)metil]-L-prolinamida (**221**).



Una disolución de **220** (237 mg, 1.46 mmol), L-prolinamida (151 mg, 1.33 mmol) y base de Hünig (0.347 mL, 1.99 mmol) en CH₃CN (5 mL) se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 30 h se concentró la disolución. Se le añadió H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se concentró.

Se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 93:7 CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose el compuesto **221** (235 mg, 67%) como un sólido cristalino transparente en forma de agujas.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.33 (dd, *J* = 4.8 y 1.9 Hz, 1H, H₆), 7.72 (dd, *J* = 7.5 y 1.9 Hz, 1H, H₄), 7.25 (dd, *J* = 7.5 y 4.8 Hz, 1H, H₅), 7.15 (s ancho, 1H, NH), 6.25 (s ancho, 1H, NH), 3.93 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H₁), 3.73 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H₁), 3.21 (dd, *J* = 10.1 y 5.1 Hz, 1H, H₂), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.47 -2.39 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 2H, CH₂).

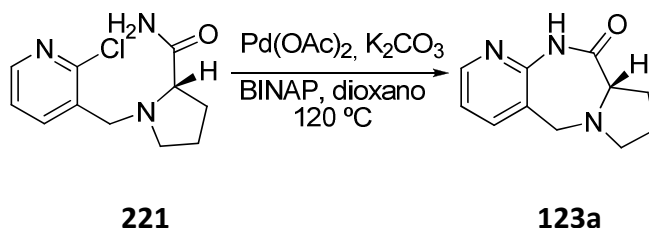
¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 177.52 (CO), 151.20 (C₂), 148.39 (C₆), 139.25 (C₄), 132.54 (C₃), 122.53 (C₅), 67.44 (CH), 56.90 (CH₂), 54.23 (CH₂), 30.60 (CH₂), 23.95 (CH₂).

EM (ESI-TOF), *m/z* (%): 242 ([M + H]⁺ + 2, 39), 240 ([M + H]⁺, 100).

EM (ESI-TOF) alta resolución calculado para C₁₁H₁₂N₃O³⁵Cl, [(M + H)⁺]: 240.0904, obtenido: 285.0904.

IR (KBr): 3143, 3256, 3207, 1637 (C=O), 1411, 1078 cm⁻¹.

Obtención de la (9a*S*)-5,7,8,9,9a,11-hexahidro-10*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-ona (123a**).**



Una disolución de la cloroamida **221** (75 mg, 0.31 mmol), K₂CO₃ (133 mg, 0.62 mmol), Pd(OAc)₂ (6 mg, 0.02 mmol) y BINAP (389 mg, 0.62 mmol) en dioxano (4 mL) se puso en agitación a 120 °C en un tubo sellado. Al cabo de 24 h se filtró sobre celita, que se lavó con CH₂Cl₂ (3×10 mL), y los líquidos de filtrado se evaporaron a sequedad.

Su purificación mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 93:7 CH₂Cl₂/MeOH) dio lugar a la piridodiazepinona **123a** (57 mg, 90%) como un sólido blanco. **P.f.**: 129-131 °C.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 9.65 (s ancho, 1H, NH), 8.43 (dd, *J* = 4.9 y 1.5 Hz, 1H, H₂), 7.59 (dd, *J* = 7.5 y 1.5 Hz, 1H, H₄), 7.05 (dd, *J* = 7.5 y 4.9 Hz, 1H, H₃), 3.97 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H₅), 3.76 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H₅), 3.61 (dd, *J* = 7.9 y 3.5 Hz, 1H, H_{9a}), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.06-1.86 (m, 3H).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 173.02 (CO), 151.10 (C), 147.60 (CH), 138.47 (CH), 123.79 (C), 119.50 (CH), 64.13 (CH), 55.02 (CH₂), 54.56 (CH₂), 25.97 (CH₂), 23.58 (CH₂).

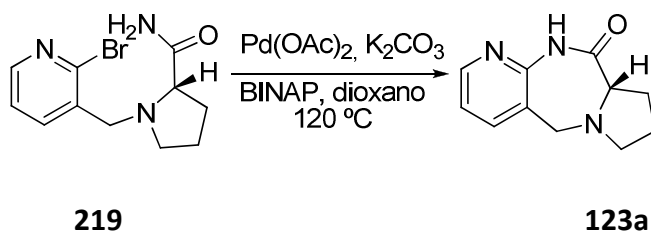
EM (IQ), *m/z* (%): 204 ([M + H]⁺, 100), 188 (10).

EM (IQ), alta resolución calculado para C₁₁H₁₄N₃O, [(M + H)⁺]: 204.1137, encontrado: 204.1133.

IR (KBr) 3066, 2924, 1665 (C=O), 1592, 1383 cm⁻¹.

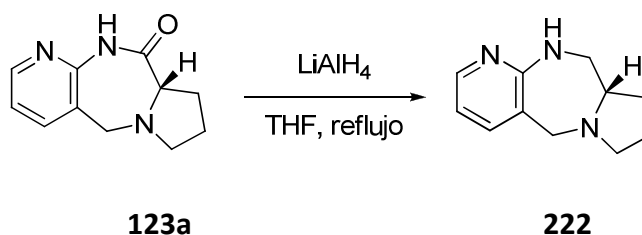
[α]_D²⁰ = + 208.4 (c 1, CH₂Cl₂), > 98 % ee.

Obtención de la (9a*S*)-5,7,8,9,9a,11-hexahidro-10*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-ona (123a**).**



Una mezcla de la bromoamida **219** (100 mg, 0.35 mmol), K₂CO₃ (149 mg, 0.70 mmol), Pd(OAc)₂ (6 mg, 0.03 mmol) y BINAP (35 mg, 0.06 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó bajo argón en un tubo sellado a 120 °C. Después de 24 h se filtró la mezcla a través de celita (lavándose con 10 mL de CH₂Cl₂), y el filtrado y lavados se concentraron a sequedad. Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 93:7 CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose la diazepinona **123a** (64 mg, 90%) como un sólido blanco.

Obtención de la (9a*S*)-7,8,9,9a,10,11-hexahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepina (222**).**



A una disolución de la diazepinona **123a** (82 mg, 0.40 mmol) en THF (25 mL) se le adicionó LiAlH_4 (132 mg, 3.47 mmol) lentamente y se agitó a reflujo. Al cabo de 6 horas se enfrió a 0 °C, se le adicionó una disolución acuosa de HCl (10%) hasta que se observó el cese de burbujeo, se añadió una disolución acuosa de Na_2SO_4 saturada, se filtró sobre celita, que se lavó con AcOEt (3×5 mL), y los líquidos de filtrado se evaporaron a sequedad.

Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO_2 , 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), obteniéndose la diazepina **222** (46 mg, 60%) como un sólido. **P.f.:** 128-130 °C.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.02 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H_2), 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_4), 6.72 (dd, $J = 7.2$ y 4.7 Hz, 1H, H_3), 4.96 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, NH), 3.83 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, H_5), 3.40 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, H_5), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.87 (dd, $J = 13.0$ y 9.3 Hz, 1H), 2.50 (c, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_2), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 1H).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 161.16 (C_{11a}), 146.28 (C_2), 138.48 (C_4), 122.30 (C_{4a}), 115.75 (C_3), 67.34 (C_{9a}), 58.07 (CH_2), 50.56 (CH_2), 50.06 (CH_2), 28.92 (CH_2), 21.71 (CH_2).

EM (IQ), m/z (%): 190 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

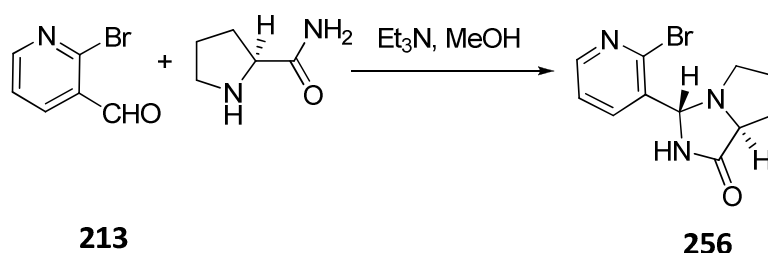
EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3$ $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 190.1344, encontrado: 190.1346.

IR (KBr) 3337, 2966, 2951, 2925, 2817, 1590, 1501, 1466, 1439, 1429, 1306, 1098 cm^{-1} .

III. Síntesis de nuevas pirido[f]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-onas.

1. Síntesis de la (7*aS*)-6-metil-5,6,7*a*,8,9,10-hexahidro-7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-ona (126*a*).

Obtención de la (7*aS*)-3-(2-bromopiridin-3-il)-hexahidropirrolo[1,2-*e*]imidazol-1-ona (256).



A una disolución del aldehído **213** (244 mg, 1.3 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió L-prolinamida (75 mg, 0.68 mmol) y Et₃N (0.091 mL, 0.66 mmol) y se dejó en agitación a reflujo. Al cabo de 40 h. se enfrió la reacción hasta que alcanzó la temperatura ambiente y se evaporó el disolvente.

El crudo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) obteniéndose la imidazolidinona **256** (152 mg, 82%) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.31 (dd, *J* = 4.7 y 2.0 Hz, 1H, H₆), 8.13 (s ancho, 1H, NH), 7.84 (dd, *J* = 7.6 y 2.0 Hz, 1H, H₄), 7.31 (dd, *J* = 7.6 y 4.7 Hz, 1H, H₅), 5.46 (s, 1H, H₃), 3.75 (dd, *J* = 9.0 y 4.8 Hz, 1H, H_{7a}), 3.40 (dt, *J* = 10.2 y 5.8 Hz, 1H), 2.96 (td, *J* = 10.0 y 7.1 Hz, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 2H, CH₂).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 178.13 (CO), 149.38 (C₆), 142.27 (C₂), 137.24 (C₃), 135.69 (C₄), 123.06 (C₅), 77.14 (C_{7a}), 62.98 (CH), 56.38 (CH₂), 27.53 (CH₂), 25.18 (CH₂).

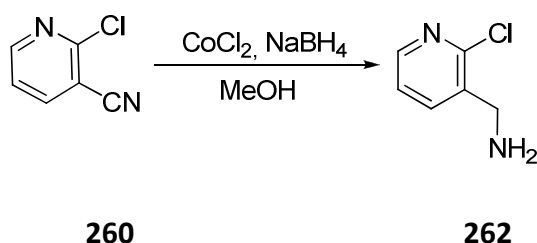
EM (IE), *m/z* (%): 283 (M⁺ + 2, 13), 281 (M⁺, 14), 238 (100).

EM (IE) alta resolución calculado para $C_{11}H_{12}N_3O^{79}Br$, $[M^+]$: 281.0164, encontrado: 281.0168.

IR (KBr): 3166 (N-H st), 2841, 1696 (C=O), 1397, 1042 cm^{-1} .

Obtención de la [(2-cloropiridin-3-il)metil]amina (**262**).

Método A



A una disolución de **260** (250 mg, 1.80 mmol) y CoCl_2 (234 mg, 1.80 mmol) en MeOH seco (15 mL) se le adicionó NaBH_4 (341 mg, 9 mmol) lentamente y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una disolución acuosa de HCl (10%) hasta alcanzar el pH ácido, se dejó agitando hasta la desaparición total del precipitado y se concentró. El residuo se trató con una disolución acuosa de NaOH 5N hasta alcanzar pH 9-11 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL). Se lavó con NaCl (3×10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente obteniéndose la cloroamina **262** (146 mg, 57%) como un aceite color tostado.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.27 (dd, $J = 4.7$ y 1.5 Hz, 1H, H_6), 7.78 (dd, $J = 7.5$ y 1.5 Hz, 1H, H_4), 7.24 (dd, $J = 7.5$ y 4.7 Hz, 1H, H_5), 3.94 (s, 2H, CH_2), 1.70 (s ancho, 2H, NH_2).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 150.45 (C_2), 147.78 (C_6), 138.85 (C_3), 137.62 (C_4), 122.78 (C_5), 43.58 (CH_2).

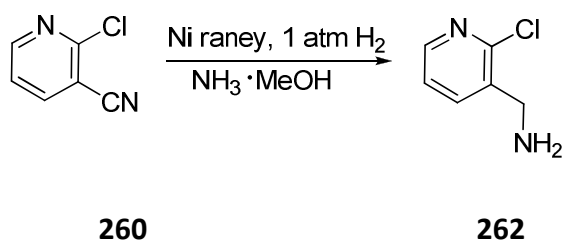
EM (IQ), m/z (%): 145 ($[\text{M} + \text{H}]^+ + 2$, 34), 143 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), 126 (32), 107 (41).

EM (FAB), alta resolución calculado para $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2^{35}\text{Cl}$, $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 143.0376, encontrado: 143.0375.

EM (FAB), alta resolución calculado para $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2^{37}\text{Cl}$, $[(\text{M} + \text{H})^+ + 2]$: 145.0347, encontrado: 145.0343.

IR (KBr): 3289 (N-H st), 2955, 2854, 1564, 1409, 1069 cm^{-1} .

Método B

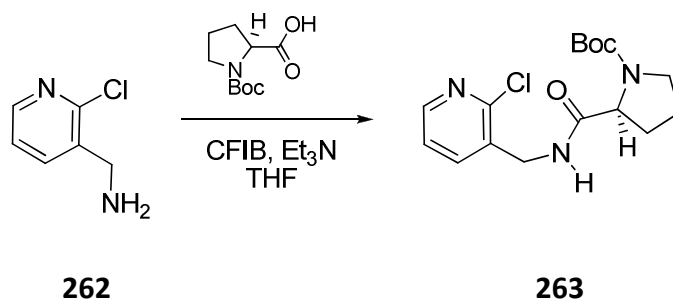


Sobre una emulsión de Ni Raney (1.5 mL) bajo 1 atm de H₂ se adicionó una disolución de **260** (150 mg, 1.03 mmol) en NH₃·MeOH (10 mL) y se dejó agitando la mezcla durante 7 h a temperatura ambiente. Al cabo de ese tiempo se filtró sobre celita, haciendo lavados con AcOEt (3×10 mL) y se evaporó el disolvente.

Su purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 93:7 CH₂Cl₂/MeOH), dio lugar a la cloroamina **262** como un aceite color pardo (126 mg, 82%).

Obtención del (2S)-2-({[(2-cloropiridin-3-il)metil]amino}carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (263**).**

Método A



A una disolución de Boc-L-prolina (122 mg, 0.57 mmol) y Et₃N (0.08 mL, 0.57 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se le adicionó cloroformiato de isobutilo (0.08 mL, 0.57 mmol) gota a gota y se dejó en agitación a esa temperatura. Al cabo de una hora se le añadió una disolución de la cloroamina **262** (67 mg, 0.47 mmol) en THF (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 72 h se concentró el disolvente, el residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de K₂CO₃ (3×10mL), H₂O (3×10 mL) y NaCl (3×10mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad.

Se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose la amida **263** (125 mg, 78%) como una espuma blanca.

El desdoblamiento y ensanchamiento de algunas señales en los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN indican la presencia de rotámeros del carbamato en una proporción (70:30).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.31 (señal ancha, 1H, H₆), 7.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₄), 7.55 (s ancho, 0.7H, HNCO), 7.23 (dd, *J* = 7.3 y 4.9 Hz, 1H, H₅), 6.79 (s ancho, 0.3H, HNCO), 4.68-4.43 (m, 2H, CH₂), 4.34 (señal ancha, 1H, CH), 3.61-3.28 (m, 2H, CH₂), 2.47-2.06 (m, 2H, CH₂), 1.91 (señal ancha, 3H), 1.46 (s ancho, 9H, 3×CH₃).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 173.31 (CO), 172.86 (CO), 150.71 (C), 148.72 (CH), 138.30 (CH), 132.86 (C), 123.05 (CH), 80.99 (C), 60.37 (CH), 47.52 (CH_2), 41.05 (CH_2), 31.39 (CH_2), 28.66 ($3\times\text{CH}_3$), 24.95 (CH_2).

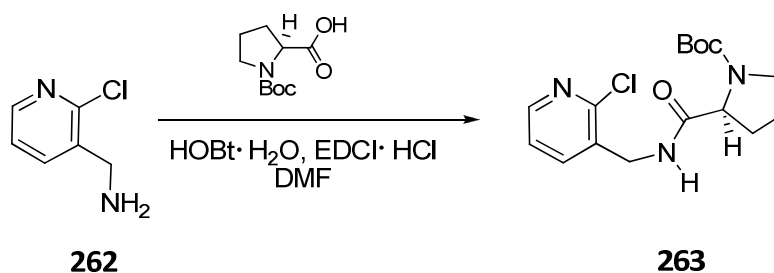
EM (IE), m/z (%): 339 (M^+ , 4), 283 (4), 266 (7), 170 (59).

EM (IQ), m/z (%): 342 ($[\text{M} + \text{H}]^+ + 2$, 8), 340 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 24), 284 (39), 240 (100).

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3^{35}\text{Cl}$, $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 340.1428, encontrado: 340.1432.

IR (KBr): 3306 (N-H st), 2977, 1691 (C=O), 1532, 1410, 1164 cm^{-1} .

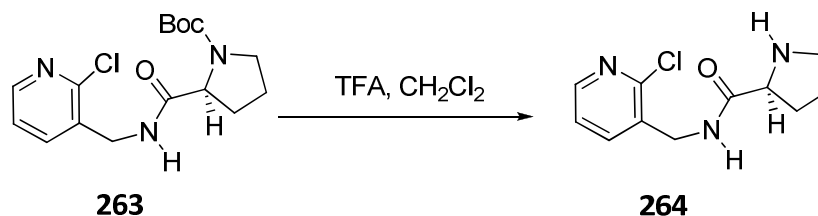
Método B:



A una disolución de la cloroamina **262** (51 mg, 0.36 mmol) y Boc-L-prolina (93 mg, 0.43 mmol) en DMF (6 mL), se le adicionaron HOBt·H₂O (66 mg, 0.43 mmol) y EDCI·HCl (82 mg, 0.43 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente. Al cabo de 5 h se añadió una disolución acuosa de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3×10 mL). Se hicieron lavados sucesivos con H₂O (3×10 mL) y salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Su purificación mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 93:7 CH₂Cl₂/MeOH) dio lugar a la cloroamida **263** (97 mg, 79%) como una espuma blanca.

Obtención de la *N*-[(2-cloropiridin-3-il)metil]-L-prolinamida (**264**).



A una disolución del carbamato **263** (64 mg, 0.19 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (2 mL) gota a gota y se dejó agitando a temperatura ambiente. Al cabo de 30 min. se concentró, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL) y se trató con una disolución acuosa de NaOH 4N hasta que alcanzó pH 9-11. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL), se lavó con NaCl (3×10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente para obtener la amida **264** (35 mg, 77 %) como un aceite.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.31 (dd, $J = 4.8$ y 1.9 Hz, 1H, H_6), 8.26 (s ancho, 1H, HNCO), 7.70 (dd, $J = 7.5$ y 1.9 Hz, 1H, H_4), 7.24 (dd, $J = 7.5$ y 4.8 Hz, 1H, H_5), 4.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, H_1), 3.86-3.77 (m, 1H, CH), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.25 (s ancho, 1H, NH), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 2H, CH_2).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 175.28 (CO), 150.28 (C_2), 148.07 (C_6), 138.05 (C_4), 132.46 (C_3), 122.44 (C_5), 60.27 (CH), 47.01 (CH_2), 40.13 (CH_2), 30.48 (CH_2), 25.97 (CH_2).

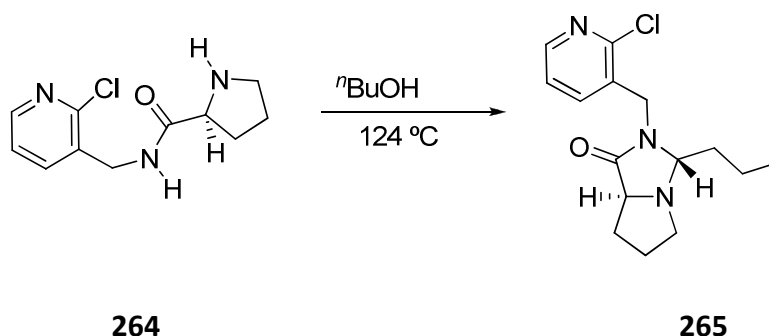
EM (IQ), m/z (%): 242 ($[\text{M} + \text{H}]^+ + 2$, 32), 240 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), 204 (49).

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}^{35}\text{Cl}$, $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 240.0904, encontrado: 240.0895.

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}^{37}\text{Cl}$, $[(\text{M} + \text{H})^+ + 2]$: 242.0874, encontrado: 240.0871.

IR (KBr): 3310 (N-H st), 2925, 1661 (C=O), 1513, 1410 cm^{-1} .

Obtención de la (7aS)-2-[(2-cloropiridin-3-il)metil]-3-propilhexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-ona (265).



Se calentó una disolución de la cloroamida **264** (52 mg, 0.22 mmol) en n BuOH (6 mL) a 124 °C en un tubo sellado. Al cabo de 4.5 h se concentró el disolvente, el residuo se disolvió en AcOEt (10 mL), se lavó con H₂O (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) obteniéndose la imidazolidinona **265** (32 mg, 50%) como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.35 (dd, J = 4.7 y 1.8 Hz, 1H, H₆), 7.67 (dd, J = 7.6 y 1.8 Hz, 1H, H₄), 7.26 (dd, J = 7.6 y 4.7 Hz, 1H, H₅), 4.88 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H₁), 4.22 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H₁), 3.97 (dd, J = 6.6 y 2.4 Hz, 1H, H₃), 3.84 (dd, J = 8.9 y 4.8 Hz, 1H, H_{7a}), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.83-1.63 (m, 3H), 1.52-1.32 (m, 3H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

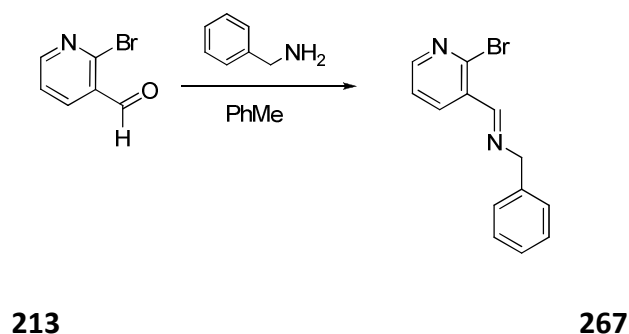
¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 175.02 (CO), 150.39 (C₂), 148.93 (C₆), 138.86 (C₄), 130.87 (C₃), 122.88 (C₅), 80.69 (CH), 63.71 (C_{7a}), 56.62 (CH₂), 41.19 (CH₂), 36.45 (CH₂), 27.86 (CH₂), 25.03 (CH₂), 17.66 (CH₂), 13.81 (CH₃).

EM (FAB), m/z (%): 296 ([M + H]⁺, 39), 294 ([M + H]⁺, 100), 258 (93), 249 (77).

EM (IQ), alta resolución calculada para C₁₅H₂₁N₃O³⁵Cl, [(M + H)⁺]: 294.1373, encontrado: 294.1366.

IR (CHCl₃): 2959, 2931, 1697 (C=O), 1410, 1076 cm⁻¹.

Obtención de la *N*-[(2-bromopiridin-3-il)metilen]-1-fenilmetanamina (267).



A una disolución del aldehído **213** (150 mg, 0.81 mmol) en tolueno (10 mL) se le añadió bencilamina (0.087 mL, 0.81 mmol) y se puso en agitación a reflujo con un Dean-Stark. Al cabo de 15 h se evaporó el disolvente y se secó, obteniéndose la imina **267** (221 mg, cuant.) como un aceite naranja.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.70 (señal ancha, 1H, ArH), 8.41 (dd, *J* = 4.6 y 2.1 Hz, 1H, H₆), 8.35 (dd, *J* = 7.7 y 2.1 Hz, 1H, H₄), 7.40-7.30 (m, 6H, ArH), 4.89 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H, CH₂).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 159.73 (CH), 151.92 (CH), 145.59 (C), 139.61 (C), 137.48 (CH), 132.33 (C), 128.94 (2×CH), 128.35 (2×CH), 127.60 (CH), 123.49 (CH), 65.64 (CH₂).

EM (IE), *m/z* (%): 274 (M⁺, 2), 274 (1), 195 (1).

EM (IQ), *m/z* (%): 277 ([M + H]⁺, 97), 275 ([M + H]⁺, 100), 275 (M⁺, 20), 274 (100).

EM (IE), alta resolución calculado para C₁₃H₁₁N₂⁷⁹Br, [M⁺]: 274.0106, encontrado: 274.0109.

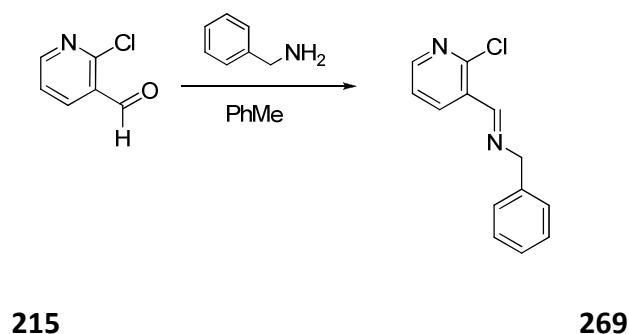
EM (IE), alta resolución calculado para C₁₃H₁₁N₂⁸¹Br, [M⁺ + 2]: 276.0085, encontrado: 276.0090.

EM (IQ), alta resolución calculado para C₁₃H₁₂N₂⁷⁹Br, [(M + H)⁺]: 275.0184, encontrado: 275.0188.

EM (IQ), alta resolución calculado para C₁₃H₁₂N₂⁸¹Br, [(M + H)⁺ + 2]: 277.0163, encontrado: 277.0188.

IR (CHCl₃): 2924, 2634, 1576, 1398, 1360, 1053 cm⁻¹.

Obtención de la N-[(2-cloropiridin-3-il)metil]-1-fenilmetanamina (269).



A una disolución del aldehído **215** (100 mg, 0.64 mmol) en tolueno (10 mL) se le añadió bencilamina (0.07 mL, 0.64 mmol) y se puso en agitación a reflujo con un Dean-Stark. Al cabo de 15 h se evaporó el disolvente a sequedad, obteniéndose la imina **269** (147 mg, cuant.) como un aceite naranja.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.77 (s, 1H, ArH), 8.45-8.40 (m, 2H, ArH), 7.37-7.27 (m, 6H, ArH), 4.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H, CH₂).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 157.54 (CH), 151.31 (CH), 138.68 (C), 137.34 (CH), 130.07 (C), 128.74 (2×CH), 128.14 (2×CH), 127.38 (CH), 123.03 (CH), 65.52 (CH₂).

EM (IE), *m/z* (%): 230 (M⁺, 1), 58 (100).

EM (IQ), *m/z* (%): 233 ([M + H]⁺, 32), 231 ([M + H]⁺, 100).

EM (IE), alta resolución calculado para C₁₃H₁₁N₂³⁵Cl, [M⁺]: 230.0611, encontrado: 230.0608.

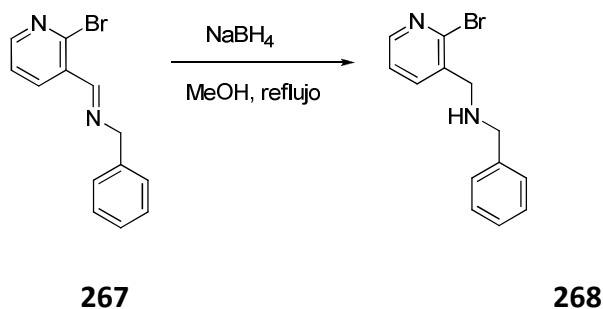
EM (IE), alta resolución calculado para C₁₃H₁₁N₂³⁷Cl, [M⁺ + 2]: 232.0581, encontrado: 230.0581.

EM (IQ), alta resolución calculado para C₁₃H₁₁N₂³⁵Cl, [(M + H)⁺]: 231.0689, encontrado: 231.0696.

EM (IE), alta resolución calculado para C₁₃H₁₁N₂³⁷Cl, [(M + H)⁺ + 2]: 233.0660, encontrado: 233.06708.

IR (CHCl₃): 3029, 2895, 1636, 1579, 1404, 1365, 1073 cm⁻¹.

Obtención de la *N*-bencil-1-(2-bromopiridin-3-il)metanamina (**268**).



A una disolución de la imina **267** (221 mg, 0.81 mmol) en MeOH seco (20 mL), se le añadió NaBH₄ (298 mg, 7.89 mmol) lentamente y se puso en agitación a reflujo. Al cabo de 5 h se dejó enfriar a temperatura ambiente, se acidificó con una disolución acuosa de HCl (10%) hasta alcanzar el pH = 2 y se concentró. Se añadió H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de NaHCO₃ (3×10 mL) y H₂O (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂) obteniéndose la amina **268** (200 mg, 90%) como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.24 (dd, *J* = 4.6 y 1.9 Hz, 1H, H₆), 7.75 (dd, *J* = 7.5 y 1.9 Hz, 1H, H₄), 7.35-7.33 (m, 4H, ArH), 7.31-7.22 (m, 2H, ArH), 3.86 (s, 2H, CH₂), 3.18 (s, 2H, CH₂), 1.83 (s ancho, 1H, NH).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 147.88 (CH), 143.06 (C), 139.21 (C), 137.58 (CH), 136.16 (C), 127.97 (2×CH), 127.60 (2×CH), 126.67 (CH), 122.36 (CH), 52.73 (CH₂), 51.37 (CH₂).

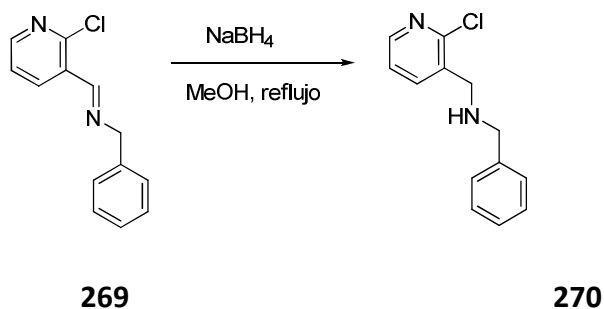
EM (IQ), *m/z* (%): 277 ([M + H]⁺, 98), 106 (100).

EM (IQ), alta resolución calculado para C₁₃H₁₄N₂⁷⁹Br, [(M + H)⁺]: 277.0340, encontrado: 277.0338.

EM (IQ), alta resolución calculado para C₁₃H₁₄N₂⁸¹Br, [(M + H)⁺ + 2]: 279.0320, encontrado: 279.0329.

IR (neta): 3305 (N-H st), 2923, 1558, 1402, 1050 cm⁻¹.

Obtención de la *N*-bencil-1-(2-cloropiridin-3-il)metanamina (**270**).



A una disolución de la imina **269** (172 mg, 0.74 mmol) en MeOH seco (15 mL) se le añadió NaBH₄ (276 mg, 7.31 mmol) lentamente y se dejó en agitación a reflujo. Al cabo de 5 h se adicionó una disolución acuosa de HCl (10%) hasta alcanzar el pH =2 y se concentró. Al residuo se le añadió H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ (3×10 mL) y H₂O (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose la amina **270** (136 mg, 78%) como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.29 (dd, *J* = 4.8 y 1.9 Hz, 1H, H₆), 7.81 (dd, *J* = 7.5 y 1.9, 1H, H₄), 7.35-7.34 (m, 3H, ArH), 7.39-7.26 (m, 2H, ArH), 7.23 (dd, *J* = 7.5 y 4.8 Hz, 1H, H₅), 3.90 (s, 2H, CH₂), 3.83 (s, 2H, CH₂), 1.78 (s ancho, 1H, NH).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 150.77 (C), 147.93 (CH), 139.71 (C), 138.36 (CH), 134.35 (C), 128.47 (2×CH), 128.07 (2×CH), 127.16 (CH), 122.55 (CH), 53.24 (CH₂), 49.29 (CH₂).

EM (IE), *m/z* (%): 234 (M⁺ + 2, 5), 232 (M⁺, 15), 231 (26), 155 (16), 141 (69).

EM (IQ), *m/z* (%): 235 ([M + H]⁺ + 2, 31), 233 ([M + H]⁺, 100), 197 (76).

EM (IE), alta resolución calculado para C₁₃H₁₃N₂³⁵Cl, [M⁺]: 232.0767, encontrado: 232.0761.

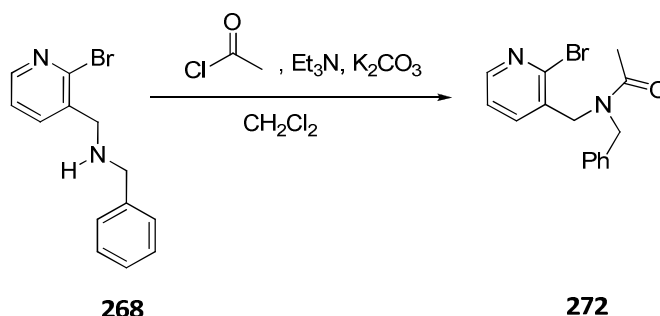
EM (IE), alta resolución calculado para C₁₃H₁₃N₂³⁷Cl, [(M⁺ + 2)]: 234.0738, encontrado: 234.0730.

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2^{35}\text{Cl}$, $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 233.0845, encontrado: 233.0846.

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2^{37}\text{Cl}$, $[(\text{M} + \text{H})^+ + 2]$: 235.0816, encontrado: 235.0817.

IR (KBr): 3307 (N-H st), 2924, 1564, 1453, 1407, 1064 cm^{-1} .

Obtención de la N-bencil-N-[(2-bromopiridin-3-il)metil]acetamida (**272**).



A una disolución de la amina **268** (47 mg, 0.170 mmol), K_2CO_3 (36 mg, 0.170 mmol) y Et_3N (0.007 mL, 0.051 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 mL) se le adicionó el cloruro de acetilo (0.012 mL, 0.170 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente. Al cabo de 24 h se añadió H_2O (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (3×10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

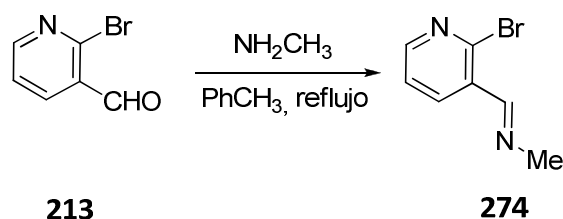
Su purificación mediante una columna cromatográfica (SiO_2 , 95:5 AcOEt/MeOH) dio lugar a la amida **272** (44 mg, 86%) como un aceite.

El desdoblamiento de algunas señales en los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN es indicativo de la presencia de rotámeros en la amida terciaria en una proporción de (60:40).

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.32 (dd, $J = 4.6$ y 1.3 Hz, 0.4H, H_6) y 8.26 (dd, $J = 4.6$ y 1.3 Hz, 0.6H, H_6), 7.58 (dd, $J = 7.5$ y 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.41-7.39 (m, 0.8H) y 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 1.2H, ArH), 7.34-7.32 (m, 1H, ArH), 7.30-7.28 (m, 1H, ArH); 7.24 (dd, $J = 7.5$ y 4.6 Hz, 1H, H_5), 7.18 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, ArH), 4.67 (s, 1.2H) y 4.61 (s, 0.8H), 4.56 (s, 1.2H) y 4.47 (s, 0.8H), 2.26 (s, 1.8H) y 2.13 (s, 1.2H).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 171.49 y 171.16 (CO), 148.95 y 148.67 (CH), 145.72 y 145.42 (C), 142.94 y 142.25 (C), 137.53 y 136.31 (CH), 135.72 y 135.14 (CH), 133.85 y 132.91 (C), 128.96 (CH), 128.65 y 128.26 (CH), 127.81 y 127.67 (CH); 126.28 (CH), 123.10 y 122.94 (CH), 52.09 y 50.62 (CH_2), 48.89 y 48.06 (CH_2), 21.48 y 21.40 (CH_3).

Obtención de la *N*-[(2-bromopiridin-3-il)metilen]metanamina (274).



A una disolución del aldehído **213** (200 mg, 1.07 mmol) en tolueno (15 mL), se le añadió una disolución acuosa de metilamina (40%) (0.185 mL, 2.15 mmol) y se dejó en agitación a reflujo con un Dean-Stark durante 15 h. Al cabo de ese tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente, obteniéndose la imina **274** (214 mg, cuant) como un aceite.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.58 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H_1), 8.40 (dd, $J = 4.7$ y 2.1 Hz, 1H, H_6), 8.24 (dd, $J = 7.7$ y 2.1 Hz, 1H, H_5), 7.32 (ddd, $J = 7.7$, 4.7 y 1.3 Hz, 1H, H_4), 3.57 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, NMe).

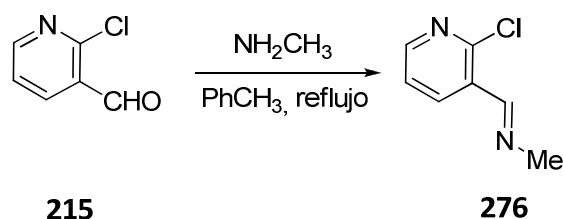
^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 159.63 (C_1), 151.04 (C_6), 143.19 (C_2), 136.39 (C_4), 131.70 (C_3), 122.83 (C_5), 48.19 (NMe).

EM (IQ), m/z (%): 200 ($[\text{M} + \text{H}]^+ + 2$, 26), 198 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 28).

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2^{79}\text{Br}$, $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 198.9871, encontrado: 198.9879.

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2^{81}\text{Br}$, $[(\text{M} + \text{H})^+ + 2]$: 200.9850, encontrado: 200.9844.

Obtención de la *N*-[(2-cloropiridin-3-il)metilen]metanamina (276).



A una disolución del aldehído **215** (200 mg, 1.28 mmol) en tolueno (15 mL), se le añadió una disolución acuosa de metilamina (40%) (0.220 mL, 2.55 mmol) y se dejó en agitación a reflujo con un Dean-Stark durante 15 h. Al cabo de ese tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente, obteniéndose la imina **276** (196 mg, cuant.) como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H₁), 8.42 (dd, J = 4.7 y 2.0 Hz, 1H, H₆), 8.30 (dd, J = 7.7 y 2.0 Hz, 1H, H₄), 7.30 (ddd, J = 7.7, 4.7 y 1.3 Hz, 1H, H₅), 3.58 (d, J = 1.3 Hz, 3H, NMe).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 157.84 (C₁), 150.99 (C₂), 150.84 (C₆), 136.69 (C₄), 129.87 (C₃), 122.81 (C₅), 48.48 (NMe).

EM (IQ), m/z (%): 157 ([M + H]⁺ + 2, 33), 155 ([M + H]⁺, 100).

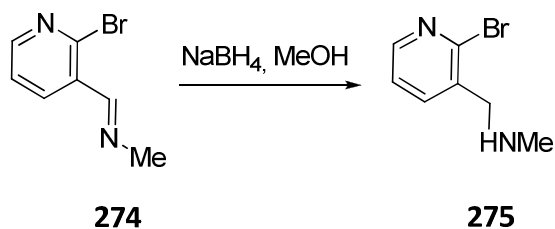
EM (IE), alta resolución calculado para C₇H₇N₂³⁵Cl, [M⁺]: 154.0298, encontrado: 154.0291.

EM (IQ), alta resolución calculado para C₇H₈N₂³⁵Cl, [(M + H)⁺]: 155.0376, encontrado: 155.0379.

EM (IQ), alta resolución calculado para C₇H₈N₂³⁷Cl, [(M + H)⁺ + 2]: 157.0346, encontrado: 157.0347.

IR (neta): 2924, 2854, 1462 cm⁻¹.

Obtención de la [(2-bromopiridin-3-il)metil]metilamina (**275**).



A una disolución de la imina **274** (320 mg, 1.61 mmol) en MeOH seco (15 mL), se le añadió NaBH_4 (596 mg, 15.75 mmol) lentamente y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 5 h se neutralizó con una disolución acuosa de HCl (10%) y se concentró a sequedad. Al residuo se le añadió H_2O (10 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL), se lavó con NaCl (3×10 mL), se secó con Na_2SO_4 (anh), se filtró y se evaporó el disolvente obteniéndose la amina **275** (213 mg, cuant) como un sólido blanco con forma de agujas.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.26 (dd, $J = 4.7$ y 1.9 Hz, 1H, H_6), 7.74 (dd, $J = 7.5$ y 1.9 Hz, 1H, H_4), 7.27 (dd, $J = 7.5$ y 4.7 Hz, 1H, H_5), 3.82 (s, 2H, CH_2), 2.48 (s, 3H, NMe), 2.10 (s ancho, 1H, NH).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 148.15 (C_6), 143.30 (C_2), 137.86 (C_4), 136.13 (C_3), 122.68 (C_5), 54.23 (CH_2), 53.68 (NMe).

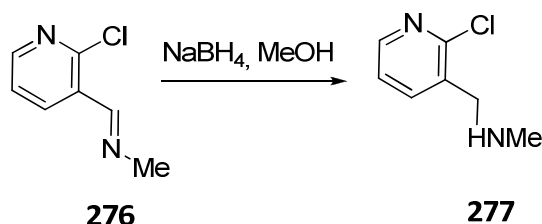
EM (IE), m/z (%): 201 (M^+ , 16).

EM (IE), alta resolución calculado para $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2^{79}\text{Br}$, $[(\text{M} - \text{H})^+]$: 198.9871, encontrado: 198.9874.

EM (IE), alta resolución calculado para $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2^{81}\text{Br}$, $[(\text{M} - \text{H})^+ + 2]$: 200.9850, encontrado: 200.9851.

IR (neta): 2924, 1560, 1405, 1053 cm^{-1} .

Obtención de la [(2-cloropiridin-3-il)metil]metilamina (**277**).



A una disolución de la imina **276** (20 mg, 0.13 mmol) en MeOH seco (5 mL), se le añadió NaBH₄ (47 mg, 1.27 mmol) fraccionadamente y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 4 h se neutralizó con una disolución acuosa de HCl (10%) y se concentró. Al residuo se le añadió H₂O (10 mL), se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL), se lavó con NaCl (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose la amina **277** (18 mg, 90%) como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.30 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H₆), 7.78 (dd, *J* = 7.5 y 0.9 Hz, 1H, H₄), 7.24 (dd, *J* = 7.5 y 4.7 Hz, 1H, H₅), 3.85 (s, 2H, CH₂), 2.48 (s, 3H, NMe), 1.66 (sancho, 1H, NH).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 150.79 (C₂), 148.0 (C₆), 138.37 (C₄), 133.97 (C₃), 122.55 (C₅), 52.44 (CH₂), 35.88 (NMe).

EM (IE), *m/z* (%): 158 (M⁺ + 2, 7), 156 (M⁺, 29).

EM (IQ), *m/z* (%): 159 ([M + H]⁺ + 2, 31), 157 ([M + H]⁺, 100).

EM (IE), alta resolución calculado para C₇H₉N₂³⁵Cl, [M⁺]: 156.0454, encontrado: 156.0452.

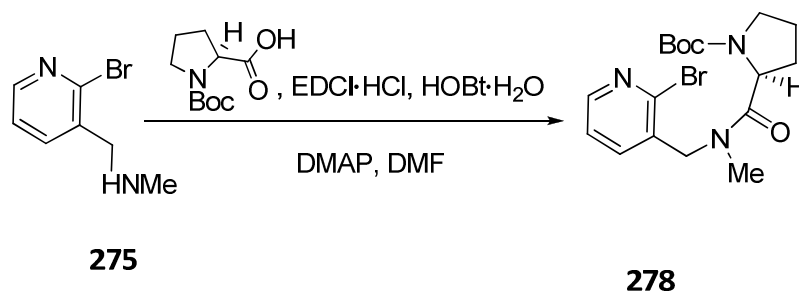
EM (IE), alta resolución calculado para C₇H₉N₂³⁷Cl, [M⁺ + 2]: 158.0425, encontrado: 156.0428.

EM (IQ), alta resolución calculado para C₇H₉N₂³⁵Cl, [(M + H)⁺]: 157.032, encontrado: 157.0532.

EM (IQ), alta resolución calculado para C₇H₉N₂³⁷Cl, [(M + H)⁺ + 2]: 159.0503, encontrado: 159.0503.

IR (neta): 2924, 1729, 1462, 1408, 1270, 1072 cm⁻¹.

Obtención del (2S)-2-(((2-bromopiridin-3-il)metil)(metil)amino)carbonil pirrolidincarboxilato de *terc*-butilo (278**).**



A una disolución de Boc-L-prolina (128 mg, 0.60 mmol), EDCI·HCl (114 mg, 0.56 mmol), DMAP (6 mg, 0.05 mmol) y HOBt·H₂O (91 mg, 0.60 mmol) en DMF (10 mL) se le adicionó una disolución de la amina **275** (100 mg, 0.50 mmol) en DMF (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 h se añadió una disolución acuosa de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con AcOEt (5×10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose la amida **278** (155 mg, 78 %) como un sólido amorfo.

El gran desdoblamiento observado en la señal del N-Me, y en la del α-hidrógeno de la unidad de prolina, indica la presencia de los dos rotámeros de la amida terciaria en una proporción (40:60), con un desdoblamiento adicional debido a la coexistencia de rotámeros en el carbamato. También se observa este desdoblamiento en el espectro de ¹³C-RMN.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.36-8.29 (m, 0.4H, ArH) y 8.24 (d, *J* = 3.9 Hz, 0.6H, ArH), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.2H, ArH), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.6 H, ArH) y 7.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 0.2H, ArH), 7.37 (dd, *J* = 7.4 y 4.8 Hz, 0.2H, ArH), 7.24 (dd, *J* = 7.7 y 3.9 Hz, 0.8H, ArH), 4.96 (d, *J* = 16.4 Hz, 0.4H, H₁), 4.78-4.60 (m, 0.8H) y 4.56-4.41 (m, 0.2H), 4.35 (d, *J* = 16.4 Hz, 0.6H, H₁), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 1H), 3.18 (s, 1.6H, NMe), 3.13 (s, 0.8H, NMe), 3.04 (s, 0.2H, NMe) y 2.98 (s, 0.4H, NMe), 2.26-2.07 (m, 2H, CH₂), 1.99-1.87 (m, 2H, CH₂), 1.48 (s, 5.4H, CH₃), 1.45 (s, 1.8H, CH₃) y 1.39 (s, 1.8H, CH₃).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 173.47, 137.34 y 173.19 (NCO), 154.54 y 153.53 (NCOO), 149.09, 148.89, 148.86 y 148.34 (CH), 143.07, 142.55 y 142.09 (C), 137.96, 137.11, 135.44 y 135.27 (CH), 133.92, 133.35 y 132.88 (C), 123.77, 123.19, 123.07 y 122.99 (CH), 79.54, 79.48 y 79.37 (C), 56.37, 56.26, 55.99 y 55.87 (CH), 52.51, 52.30, 51.25 y 50.74 (CH_2), 46.71 y 46.50 (CH_2), 35.81, 35.59, 34.91 y 34.47 (NMe), 31.52, 30.43, 30.09 y 29.47 (CH_2), 28.46, 28.36 y 28.29 ($3\times\text{CH}_3$), 24.40, 24.26 y 24.33 (CH_2).

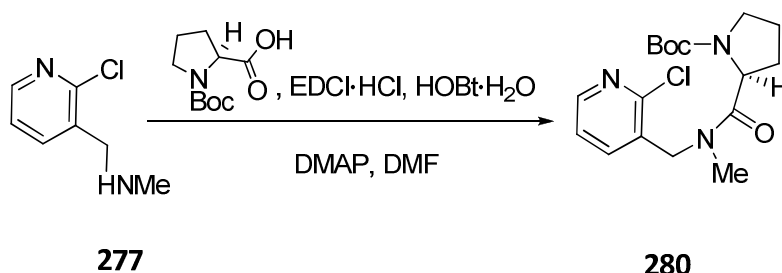
EM (IQ), m/z (%): 400 ($[\text{M} + \text{H}]^+ + 2$, 19), 398 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 21).

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_3^{79}\text{Br}$, $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 398.1079, encontrado: 398.1082.

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_3^{81}\text{Br}$, $[(\text{M} + \text{H})^+ + 2]$: 400.1059, encontrado: 400.1077.

IR (CHCl_3): 2975, 1695 (C=O), 1664 (C=O), 1403, 1165 cm^{-1} .

Obtención de (2S)-2-([[(2-cloropiridin-3-il)metil](metil)amino]carbonil)pirrolidincarboxilato de *terc*-butilo (280**).**



A una disolución de Boc-L-prolina (404 mg, 1.88 mmol), EDCI·HCl (360 mg, 1.88 mmol), DMAP (19 mg, 0.16 mmol) y HOBT·H₂O (287 mg, 1.88 mmol) en DMF (15 mL), se le añadió una disolución de la amina **277** (244 mg, 1.56 mmol) en DMF (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 22 h se añadió una disolución acuosa de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con AcOEt (5×10 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente.

El crudo de reacción se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose la amida **280** (438 mg, 79%) como un aceite.

El gran desdoblamiento observado en la señal del N-Me, y en la del α-hidrógeno de la unidad de prolina, indica la presencia de los dos rotámeros de la amida terciaria en una proporción (80:20), con un desdoblamiento adicional debido a la coexistencia de rotámeros en el carbamato. También se observa este desdoblamiento en el espectro de ¹³C-RMN.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.32 (dd, *J* = 4.3 y 1.6 Hz, 0.5H, H₆) y 8.27 (d, *J* = 4.3 Hz, 0.5H, H₆), 7.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.2H, H₄) y 7.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 0.8H, H₄), 7.34 (dd, *J* = 7.7 y 4.3 Hz, 0.2H, H₅) y 7.21 (dd, *J* = 7.7 y 4.3 Hz, 0.8H, H₅), 4.96 (d, *J* = 16.3 Hz, 0.5H, H₁), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.65-4.48 (m, 1H), 4.40 (d, *J* = 16.3 Hz, 0.5H, H₁), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.17 (s, 1.5H, NMe), 3.13 (s, 0.9H, NMe), 2.98 (s, 0.3H, NMe) y 2.93 (s, 0.3H, NMe), 2.29-2.03 (m, 2H, CH₂), 1.95-1.84 (m, 2H, CH₂), 1.48 (s, 4.5H, CH₃), 1.45 (s, 0.9H, CH₃), 1.36 (s, 2.7H, CH₃) y 1.26 (s, 0.9H, CH₃).

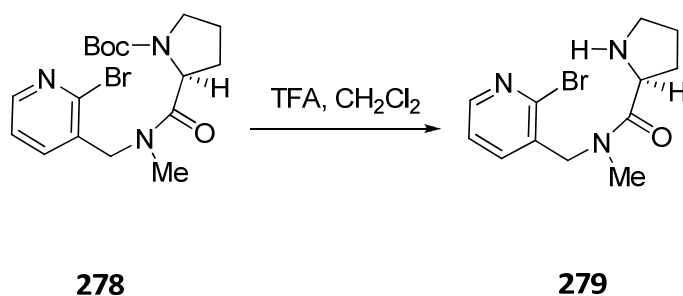
^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 173.53, 173.41 y 173.30 (NCO), 156.61, 154.38 y 153.58 (NCOO), 150.07, 148.73, 148.53 y 147.98 (CH), 138.86 y 137.68 (CH), 136.77 y 135.71 (C), 131.63, 131.15 y 130.76 (C), 123.11, 122.94 y 122.75 (CH), 79.61, 79.52, 79.44 y 79.31 (C), 56.44, 56.26, 56.08 y 55.94 (CH), 50.28, 49.60, 49.24 y 48.95 (CH_2), 46.77 y 46.56 (CH_2), 36.84, 35.88, 35.74 y 34.54 (NMe), 30.48, 29.64, 29.53 y 29.30 (CH_2), 28.43 y 28.32 ($3\times\text{CH}_3$), 25.53, 24.45, 24.33 y 23.41 (CH_2).

EM (IE), m/z (%): 318 ($[\text{M} - \text{Cl}]^+$, 1).

EM (IQ), m/z (%): 280 (100).

IR (CHCl_3): 2974, 2928, 1696 ($\text{C}=\text{O}$), 1664 ($\text{C}=\text{O}$), 1407, 1165, 1127 cm^{-1} .

Obtención de la *N*-[(2-bromopiridin-3-il)metil]-*N*-metil-L-prolinamida (**279**).



A una disolución del carbamato **278** (150 mg, 0.38 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) se le añadió TFA (2 mL) gota a gota y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 30 min se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL) y se trató con una disolución acuosa de NaOH 4N hasta alcanzar pH 9-11. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na_2SO_4 (anh), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose la amina **279** (109 mg, 97%) como un aceite.

El desdoblamiento y ensanchamiento de algunas señales en los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN indican la presencia de rotámeros en el enlace amida en una proporción (30:70).

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.33 (dd, $J = 4.6$ y 1.3 Hz, 0.3H, H_6) y 8.30 (dd, $J = 4.6$ y 1.5 Hz, 0.7H, H_6), 7.50 (dd, $J = 7.3$ y 1.5 Hz, 0.7H, H_4) y 7.42 (dd, $J = 7.5$ y 1.3 Hz, 0.3H, H_4), 7.32 (dd, $J = 7.5$ y 4.6 Hz, 0.3H, H_5) y 7.26 (dd, $J = 7.3$ y 4.6 Hz, 0.7H, H_5), 4.75 (d, $J = 16.0$ Hz, 0.7H, H_1), 4.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H_1) y 4.61 (d, $J = 16.0$ Hz, 0.3H, H_1), 4.23-4.04 (m, 0.7H) y 3.85-3.70 (m, 0.3H), 3.51 (s ancho, 1H, NH), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.10 (s, 2.1H, NMe) y 3.04 (s, 0.9H, NMe), 3.0-2.91 (m, 0.7H) y 2.86-2.81 (m, 0.3H), 2.30-2.20 (m, 0.7H) y 2.21-2.01 (m, 0.3H), 1.97-1.88 (m, 0.9H) y 1.86-1.71 (m, 2.1H).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 174.23 (CO), 149.08 y 148.48 (CH), 142.96 (C), 137.04 y 135.32 (CH), 133.40 y 132.77 (C), 123.29 y 123.13 (CH), 58.26 (CH), 51.94 y 50.69 (CH_2), 47.47 (CH_2), 35.05 y 34.50 (NMe), 31.06 y 30.55 (CH_2), 26.54 y 26.32 (CH_2).

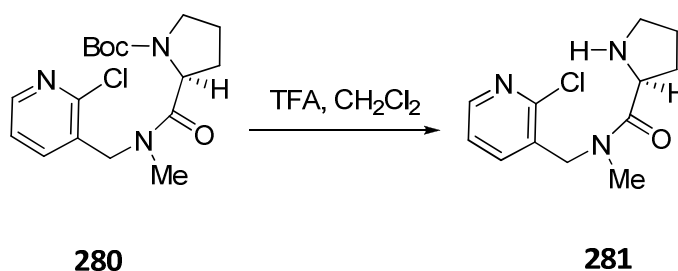
EM (IQ), m/z (%): 300 ($[\text{M} + \text{H}]^+ + 2$, 6), 298 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 7), 218 (100).

EM (IQ), alta resolución calculado para $C_{12}H_{17}ON_3^{79}Br$, $[(M + H)^+]$: 298.0555, encontrado: 298.0545.

EM (IQ), alta resolución calculado para $C_{12}H_{17}ON_3^{81}Br$, $[(M + H)^+ + 2]$: 300.0534, encontrado: 300.0560.

IR (neta): 2925, 1651 (C=O), 1403, 1053 cm^{-1} .

Obtención de la *N*-[(2-cloropiridin-3-il)metil]-*N*-metil-L-prolinamida (**281**).



A una disolución del carbamato **280** (132 mg, 0.37 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) se le añadió TFA (3 mL) gota a gota y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 40 min se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y se trató con una disolución acuosa de NaOH 4N hasta alcanzar pH 9-11. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 90:10 CH₂Cl₂/MeOH) obteniéndose la amina **281** (95 mg, cuant.) como un aceite.

El desdoblamiento y ensanchamiento de algunas señales en los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN indican la presencia de rotámeros en el enlace amida en una proporción (30:70).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.36 (dd, *J* = 4.7 y 1.7 Hz, 0.3H, ArH) y 8.32 (dd, *J* = 4.7 y 1.9 Hz, 0.7H, ArH), 7.56 (dd, *J* = 7.6 y 1.8 Hz, 0.7H, ArH) y 7.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.3H, ArH), 7.30 (dd, *J* = 7.2 y 5.2 Hz, 0.3H, ArH) y 7.24 (dd, *J* = 7.6 y 4.7 Hz, 0.7H, ArH), 4.77-4.67 (m, 2H, CH₂), 4.05 (dd, *J* = 8.3 y 6.4 Hz, 0.7H, CH) y 3.78-3.75 (m, 0.3H, CH), 3.25-3.19 (m, 2H, CH₂), 3.07 (s, 2.1H, NMe) y 3.01 (s, 0.9H, NMe), 2.92-2.86 (m, 0.7H) y 2.83-2.77 (m, 0.3H), 2.24-2.17 (m, 0.7H) y 2.04-1.97 (m, 0.3H), 1.92-1.82 (m, 2.1H, CH₂, NH) y 1.82-1.67 (m, 0.9H, CH₂, NH).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 174.74 y 174.47 (NCO), 148.60 y 148.40 (C₆), 137.64 (C₄), 135.64 (C₂), 131.12 y 130.58 (C₃), 122.98 y 122.81 (C₅), 58.27 (CH), 49.82 y 48.70 (CH₂), 47.54 (CH₂), 35.07 y 34.46 (NMe), 31.10 y 30.60 (CH₂), 26.56 y 26.39 (CH₂).

EM (IQ), m/z (%):254 ($[M + H]^+$, 93).

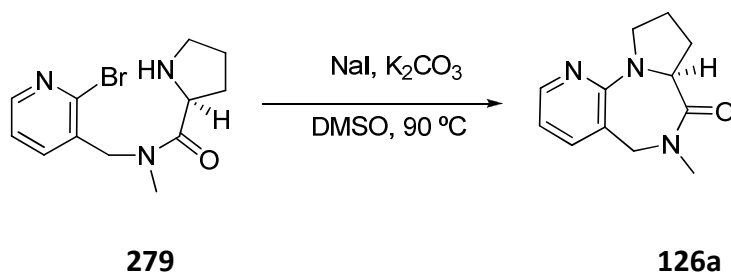
EM (IQ), alta resolución calculado para $C_{12}H_{17}ON_3^{35}Cl$, $[(M + H)^+]$: 254.1060, encontrado: 254.1059.

EM (IQ), alta resolución calculado para $C_{12}H_{17}ON_3^{37}Cl$, $[(M + H)^+ + 2]$: 256.1031, encontrado: 256.1041.

IR (neta): 2926, 1652 (C=O), 1408, 1069 cm^{-1} .

Síntesis de la (7a*S*)-6-metil-5,6,7a,8,9,10-hexahidro-7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-ona (**126a**)

Método A



Una disolución de la bromoamida **279** (41 mg, 0.13 mmol) en DMSO (4 mL) se trató con NaI deshidratado (21 mg, 0.14 mmol) y K₂CO₃ (29 mg, 0.14 mmol) bajo Argon y se agitó a 90 °C en un tubo sellado durante 7 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se trató con salmuera (10 mL) y se extrajo con AcOEt (5×5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente.

Su purificación mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 94:6 CH₂Cl₂/MeOH) dio lugar a la diazepinona **126a** (14 mg, 45%) como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.06 (dd, *J* = 4.8 y 1.6 Hz, 1H, H₂), 7.11 (dd, *J* = 7.1 y 1.6 Hz, 1H, H₄), 6.45 (dd, *J* = 7.1 y 4.8 Hz, 1H, H₃), 5.38 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₅), 5.03 (dd, *J* = 6.8 y 4.6 Hz, 1H, H_{7a}), 3.70-3.57 (m, 2H, CH₂), 3.62 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₅), 3.07 (s, 3H, NMe), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 2H, CH₂), 1.95-1.86 (m, 1H).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 169.37 (CO), 155.98 (C_{11a}), 147.99 (C₂), 136.11 (C₄), 114.47 (C_{4a}), 111.29 (C₃), 57.56 (C_{7a}), 52.96 (C₅), 48.82 (C₁₀), 34.24 (NMe), 28.35 (C₈), 23.08 (C₉).

EM (IQ), *m/z* (%): ([M + H]⁺, 100).

EM (IE), *m/z* (%): 217 (23).

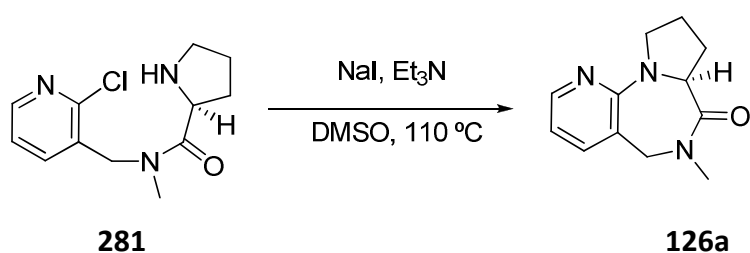
EM (IQ), alta resolución calculado para C₁₂H₁₆N₃O, [(M + H)⁺]: 218.1293, encontrado: 218.1297.

EM (IE), alta resolución calculado para $C_{12}H_{15}N_3O$, $[M^+]$: 217.1215, encontrado: 217.1214.

IR ($CHCl_3$): 2926, 1690 (C=O), 1410, 1163 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} = -35.8$ (c 1, CH_2Cl_2), > 98 % ee.

Método B



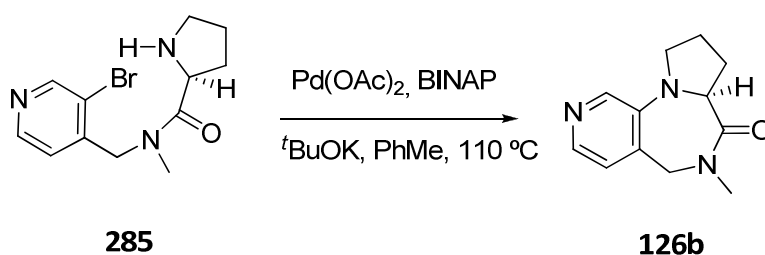
Una disolución de la cloroamida **281** (85 mg, 0.33 mmol) en DMSO (4 mL) se trató con NaI deshidratado (50 mg, 0.33 mmol) y Et_3N (0.047 mL, 0.33 mmol) y se agitó a 110 °C durante 24 h en un tubo sellado. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se trató con salmuera (10 mL) y se extrajo con AcOEt (5×5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 (anh), se filtraron y se evaporaron a sequedad.

Su purificación mediante una columna cromatográfica (SiO_2 , 94:6 $CH_2Cl_2/MeOH$) dio lugar a la benzodiazepinona **126a** (41 mg, 57 %) como un aceite.

2. Síntesis de la (7a*S*)-6-metil-5,6,7a,8,9,10-hexahidro-7*H*-pirido[4,3-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-ona (**126b**).

Obtención de la (7a*S*)-6-metil-5,6,7a,8,9,10-hexahidro-7*H*-pirido[4,3-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-ona (**126b**).

Método A



Una disolución de la amida **285** (79 mg, 0.26 mmol) en tolueno (6 mL) fue adicionada sobre una mezcla de Pd(OAc)₂ (12 mg, 0.05 mmol), KO^tBu (65 mg, 0.53 mmol) y BINAP (65 mg, 0.10 mmol) bajo Argon en un tubo sellado y se agitó a 110 °C. Después de 5 h se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, se le adicionó H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó a sequedad.

Su purificación mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) dio lugar a la benzodiazepinona **126b** (25 mg, 44%) como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.86 (d ancho, *J* = 4.8 Hz, 1H, H₃), 7.85 (s ancho, 1H, H₁), 6.79 (d ancho, *J* = 4.8 Hz, 1H, H₄), 5.46 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H₅), 4.99 (dd, *J* = 6.9 y 3.9 Hz, 1H, H_{7a}), 3.67 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H₅), 3.41-3.33 (m, 2H, CH₂), 3.07 (s, 3H, NMe), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 2H, CH₂).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 169.56 (CO), 142.13 (C_{11a}), 137.66 (C₃), 135.3 (C₁), 125.57 (C_{4a}), 123.03 (C₄), 58.82 (C_{7a}), 53.35 (C₅), 49.08 (C₁₀), 34.67 (NMe), 27.61 (C₈), 23.76 (C₉).

EM (IQ), m/z (%): 218 ($[M + H]^+$, 100).

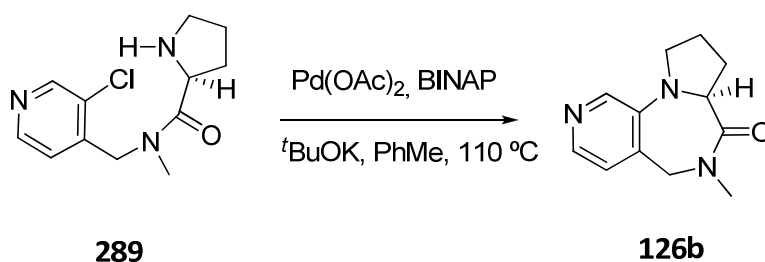
EM (IE), m/z (%): 217 (M^+ , 82).

EM (IE), alta resolución calculado para $C_{12}H_{15}N_3O$, $[M^+]$: 217.1215, encontrado: 217.1219.

IR ($CHCl_3$): 2926, 1663 (C=O), 1426, 1085 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} = -111$ (c 0.2, CH_2Cl_2).

Método B

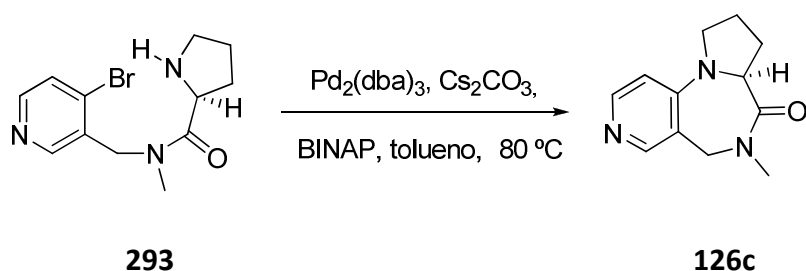


Una disolución de la cloroamida **289** (72 mg, 0.28 mmol) en tolueno (5 mL) fue adicionada sobre una mezcla de $Pd(OAc)_2$ (13 mg, 0.05 mmol), $KOtBu$ (70 mg, 0.57 mmol) y BINAP (70 mg, 0.11 mmol) en un tubo sellado bajo Argon y se agitó a 110 °C. Después de 6 h se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, se le adicionó H_2O (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (3×10 mL), se secó con Na_2SO_4 (anh), se filtró y se evaporó a sequedad.

La purificación mediante una columna cromatográfica (SiO_2 , 95:5 $CH_2Cl_2/MeOH$) dio lugar a la benzodiazepinona **126b** (25 mg, 40%) como un aceite.

La purificación del crudo de reacción se llevó a cabo mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 90:10 CH₂Cl₂/MeOH) que dio lugar a una mezcla de la amina **293** (61 mg, 16%) y el producto ciclado **126c** (82 mg, 22%).

Obtención de la (7a*S*)-6-metil-5,6,7a,8,9,10-hexahidro-7*H*-pirido[3,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-7-ona (126c**).**



Una disolución de la amida **293** (48 mg, 0.16 mmol) en tolueno (4 mL) se adicionó a una mezcla de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 mg, 0.008 mmol), Cs_2CO_3 (220 mg, 0.67 mmol) y BINAP (13 mg, 0.02 mmol) bajo Argon en un tubo sellado y se agitó a 80 °C. Después de 24 h se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se trató con NH_4OH (5 mL) y se extrajo la fase orgánica con CH_2Cl_2 (3×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (2×5 mL) y salmuera (2×5 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad.

La purificación con una cromatografía en columna (SiO_2 , 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) dio lugar a la benzodiazepinona **126c** (32 mg, 92%) como un aceite.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.13 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H_2), 7.94 (s, 1H, H_4), 6.30 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H_1), 5.39 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_5), 5.10 (dd, $J = 7.0$ y 4.5 Hz, 1H, H_{7a}), 3.70 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_5), 3.35-3.32 (m, 2H, CH_2), 3.08 (s, 3H, NMe), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 3H).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 168.67 (CO), 151.13 (C_{11a}), 149.93 (C_4), 147.89 (C_2), 114.50 (C_{4a}), 107.88 (C_1), 58.68 (C_{7a}), 51.10 (C_5), 49.24 (C_{10}), 34.12 (NMe), 27.92 (C_8), 23.33 (C_9).

EM (IQ), m/z (%): 218 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

EM (IE), m/z (%): 217 (M^+ , 100).

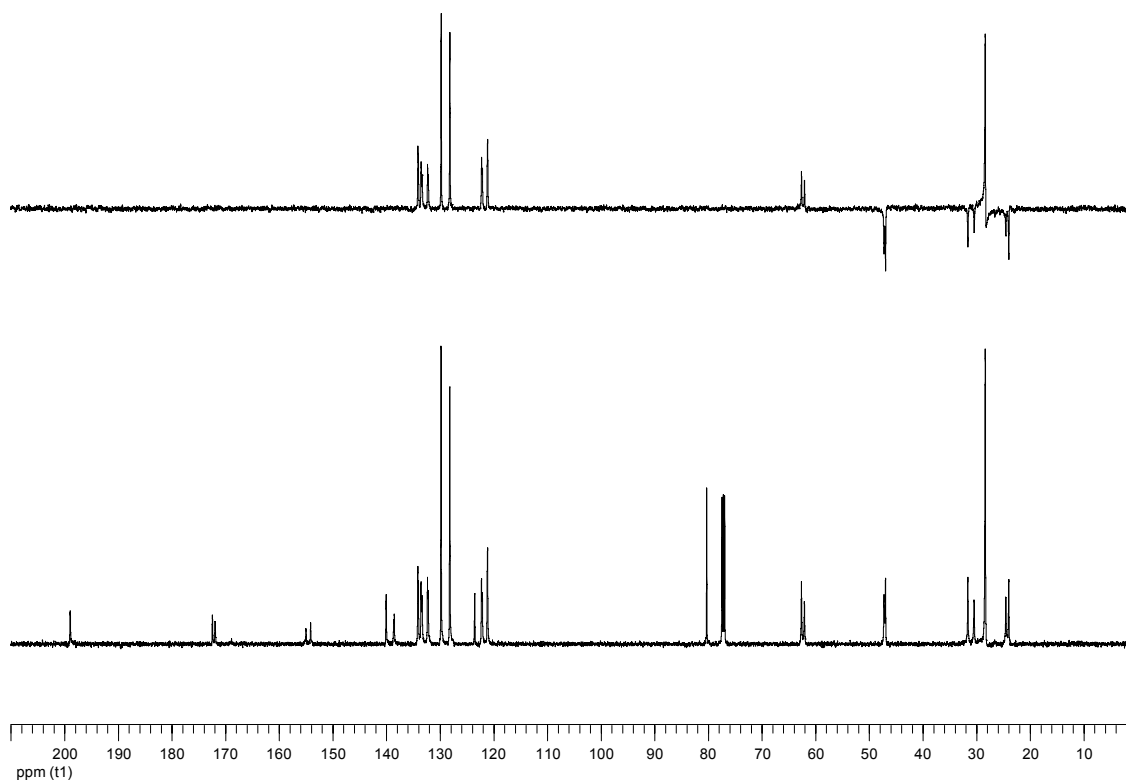
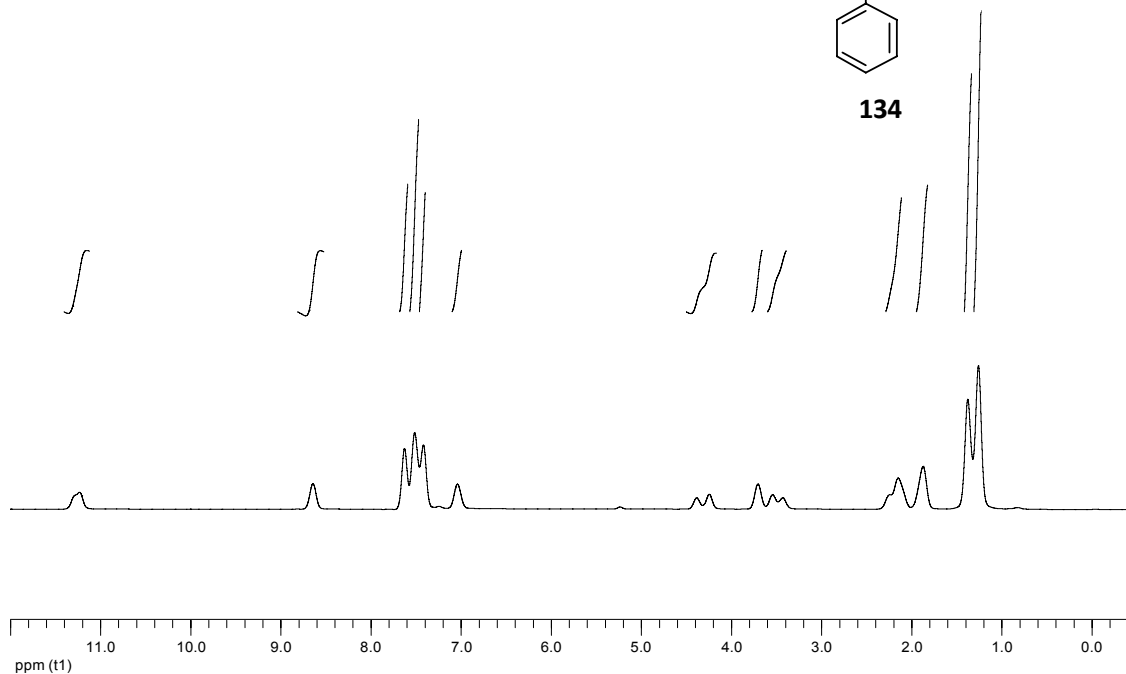
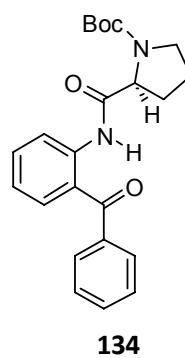
EM (IE), alta resolución calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$, $[\text{M}^+]$: 217.1215, encontrado: 217.1216.

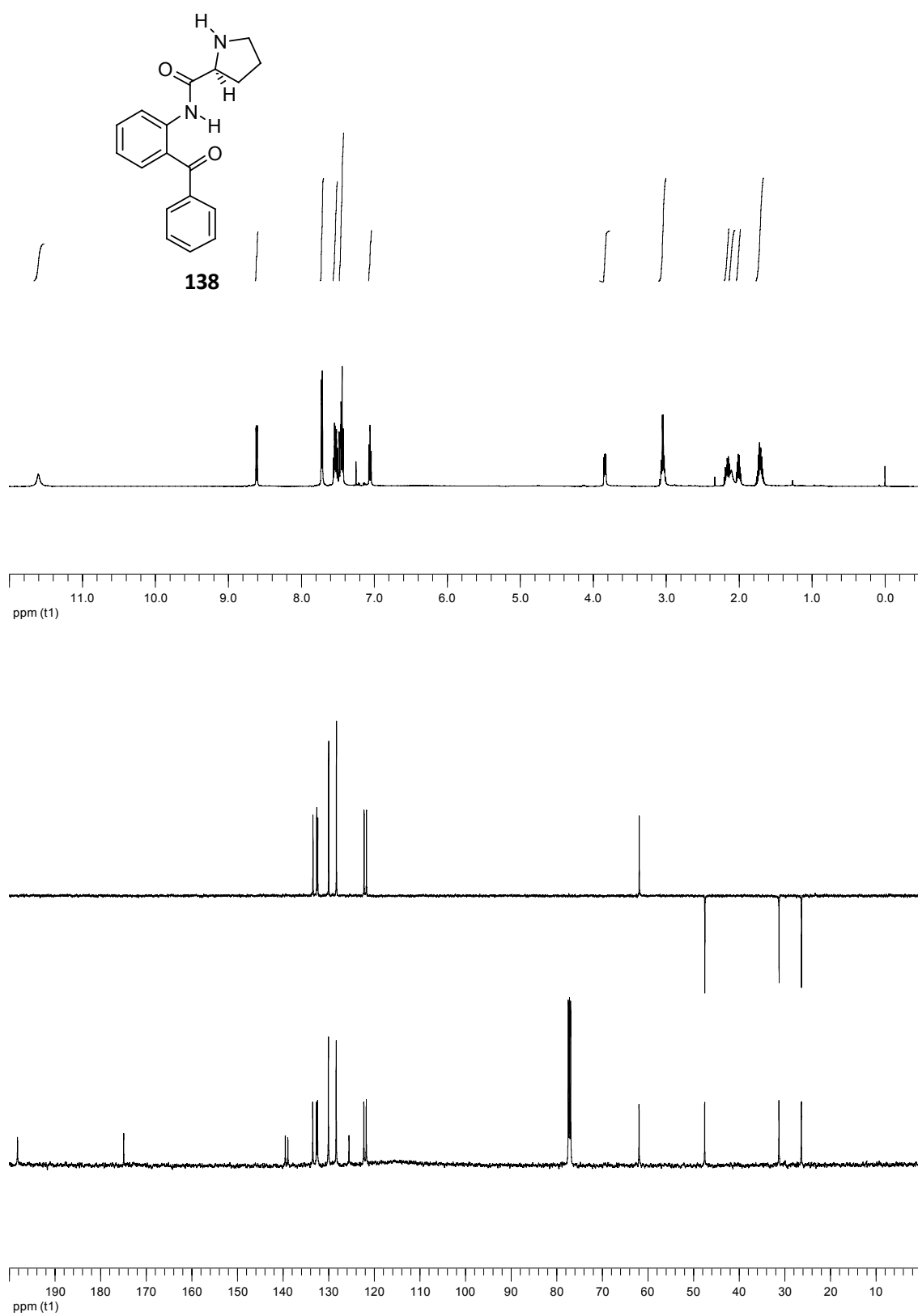
IR (KBr): 2925, 1663 (C=O), 1593, 1507, 1195 cm^{-1} .

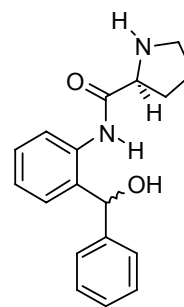
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57.8$ (c 1, CH_2Cl_2), > 98% ee.

ESPECTROS

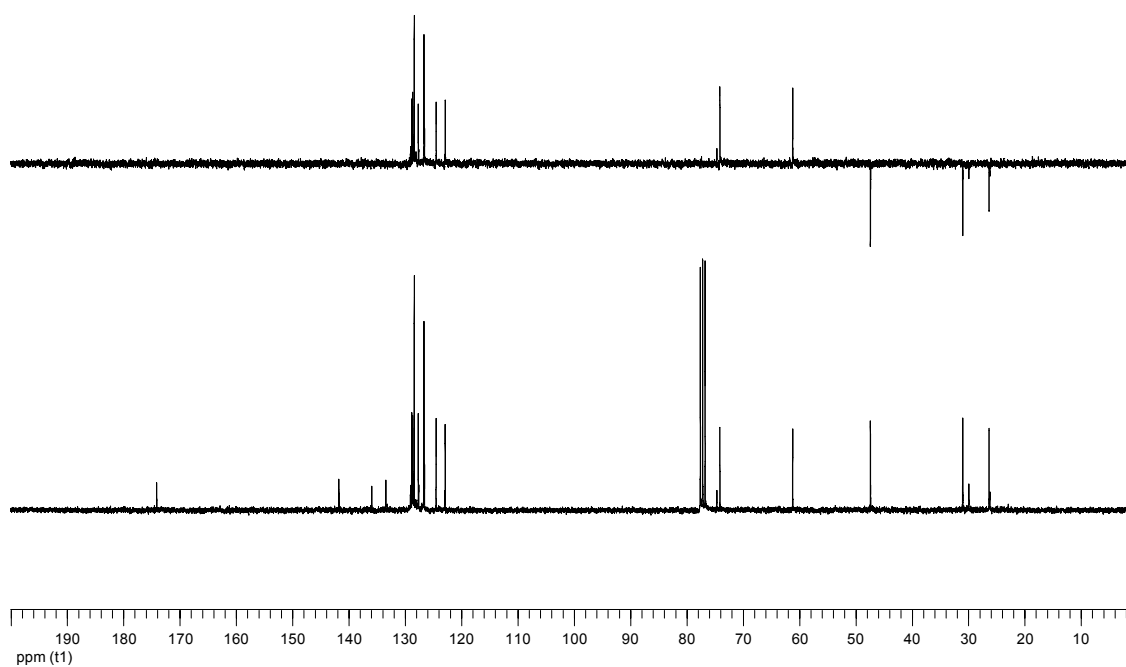
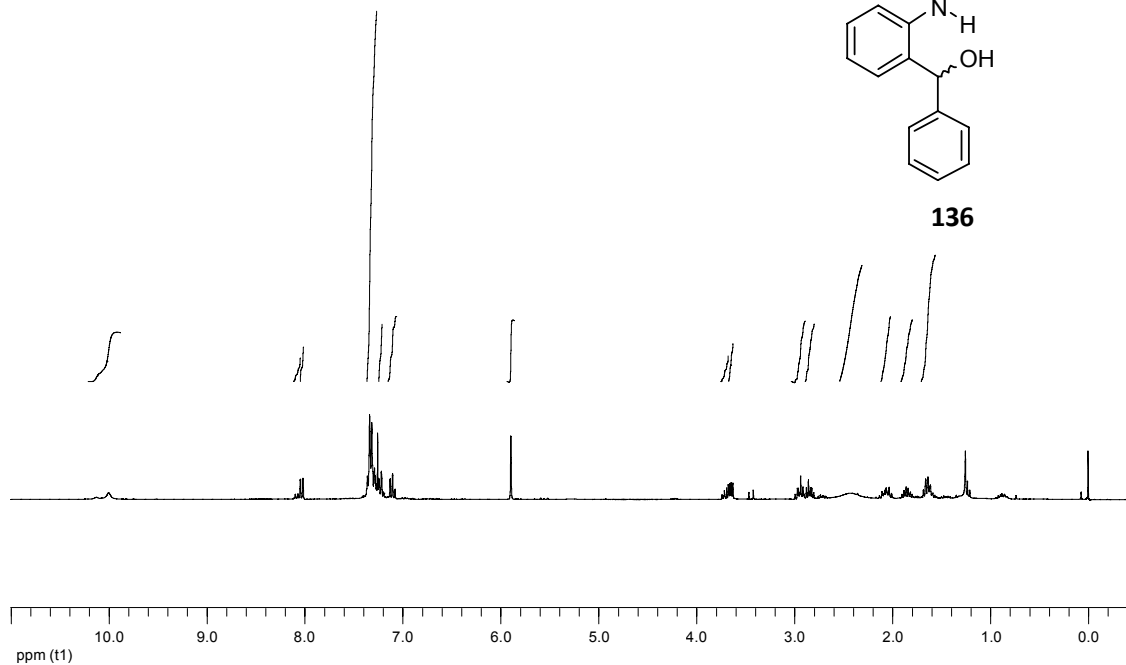
A continuación se presentan los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN de algunos de los productos más representativos de este trabajo de Tesis. En el CD que se adjunta a este volumen se encuentran los espectros de todos los compuestos aquí descritos.

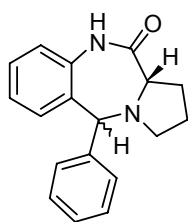




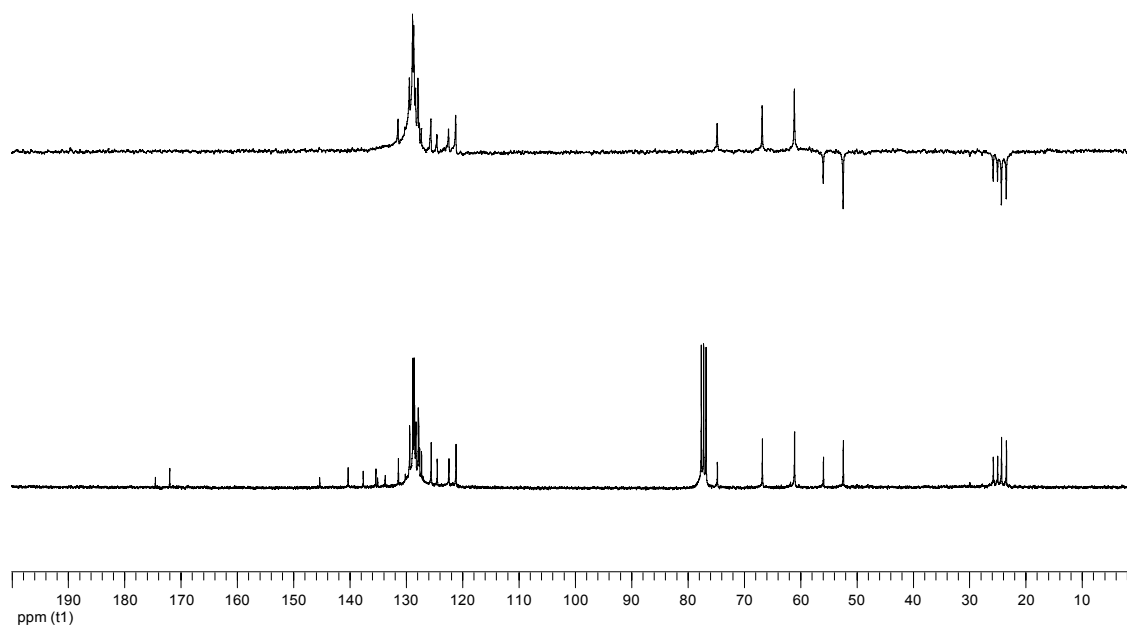
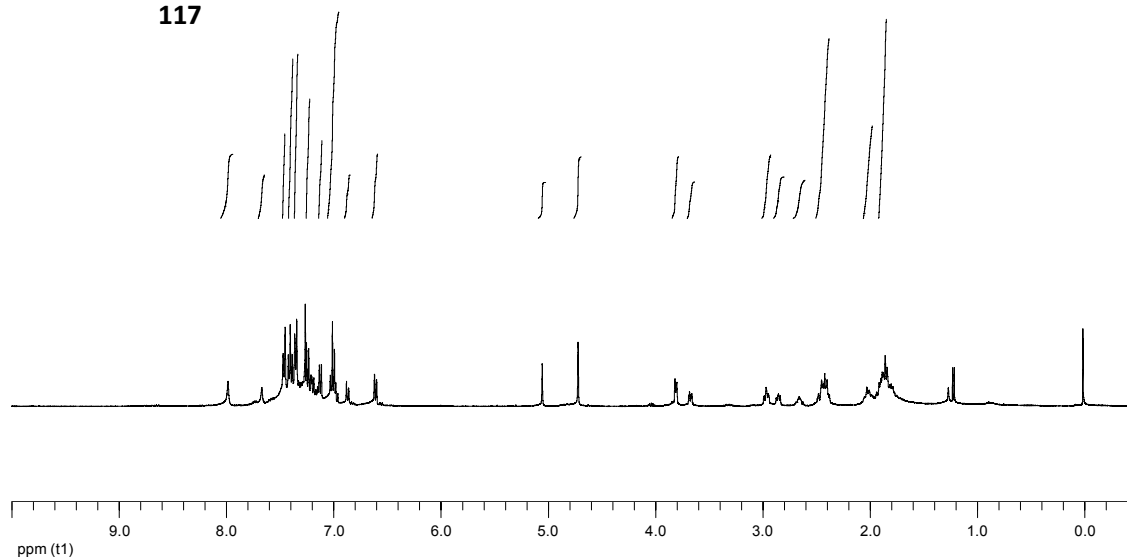


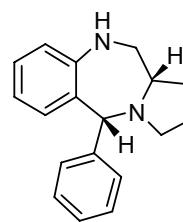
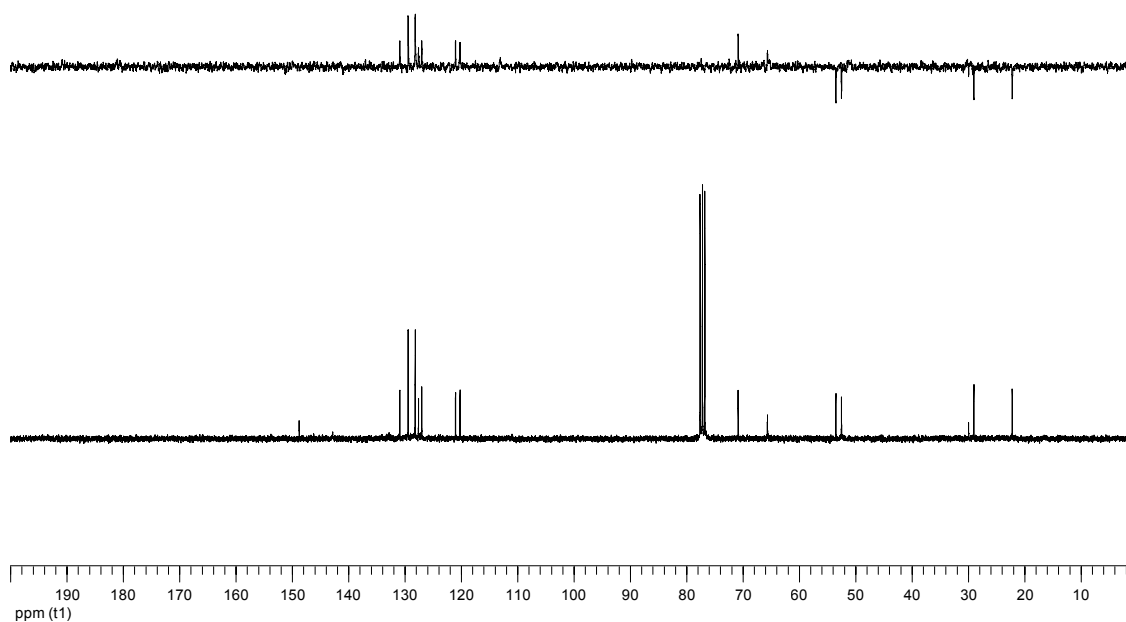
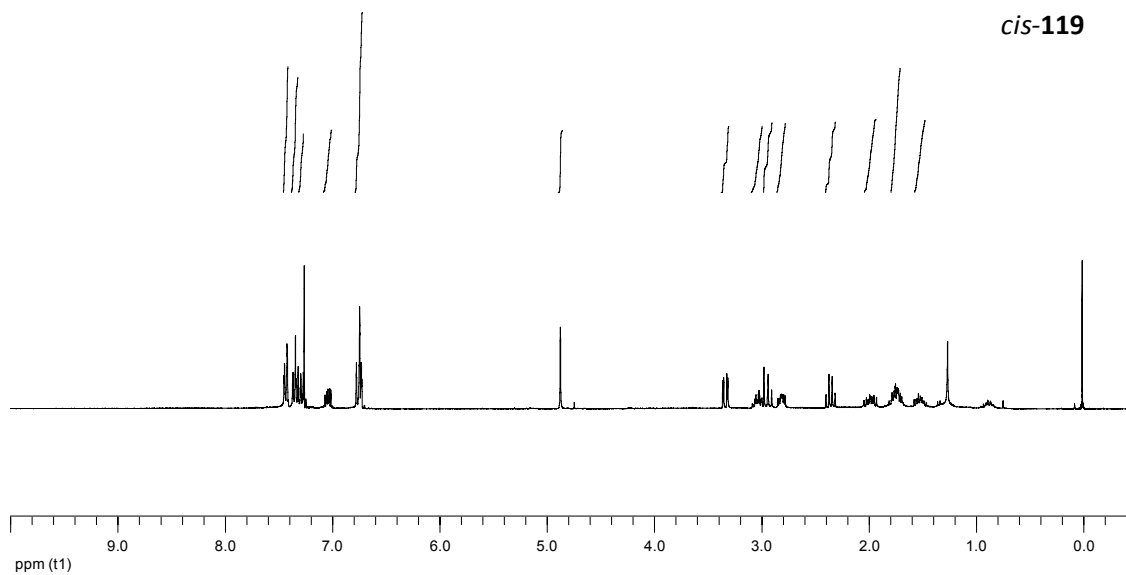
136

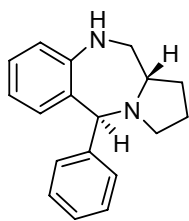




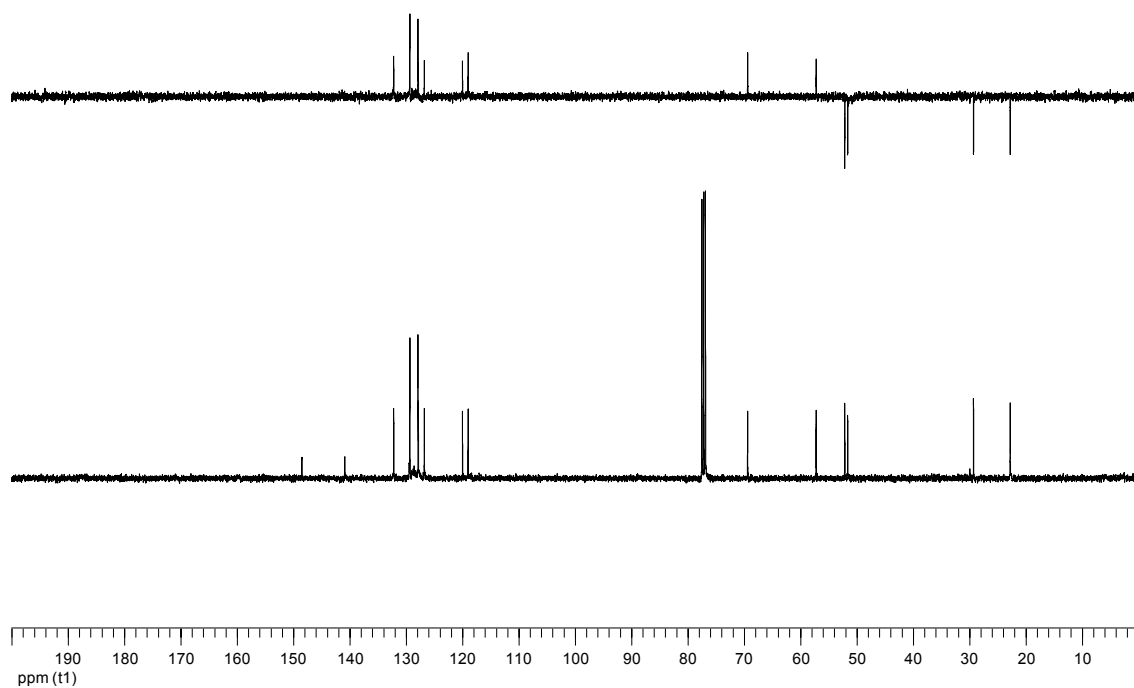
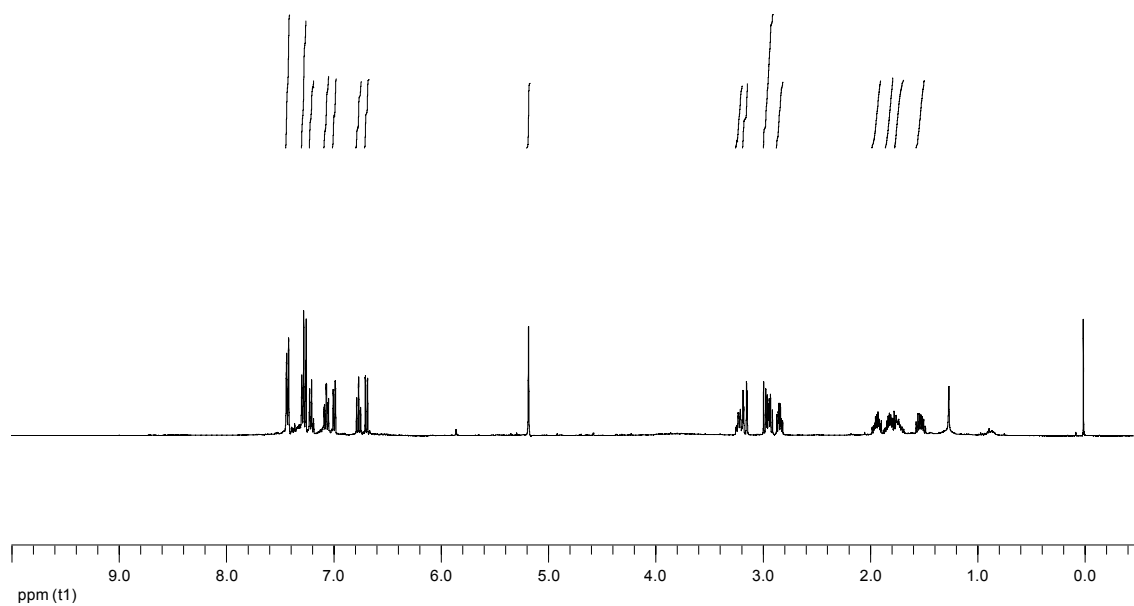
117

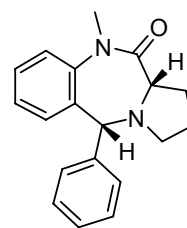


*cis*-119

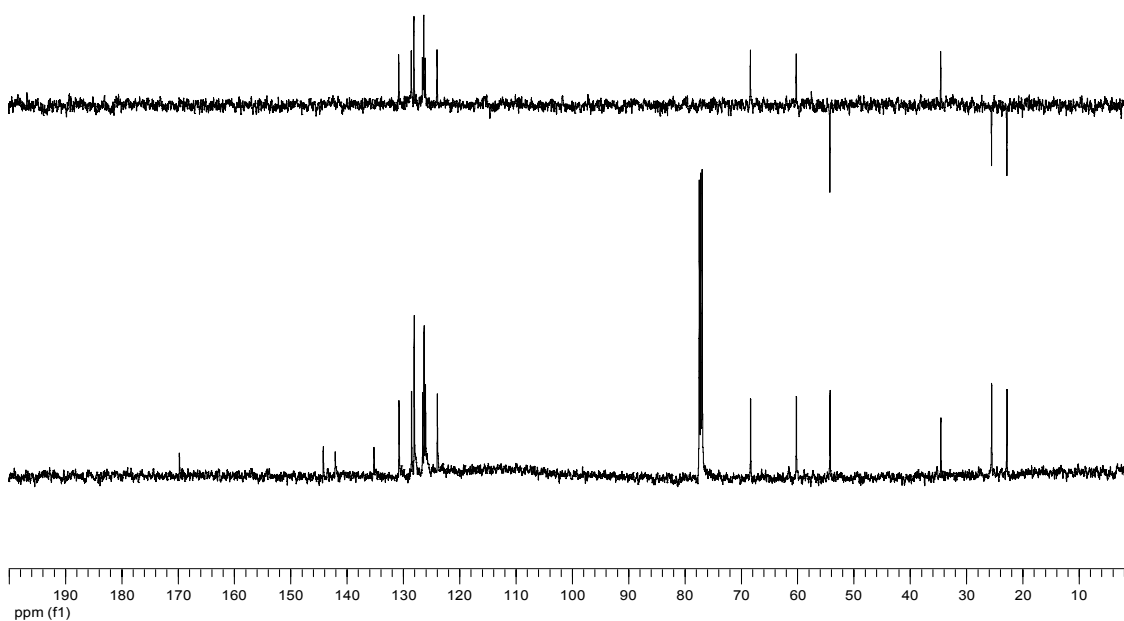
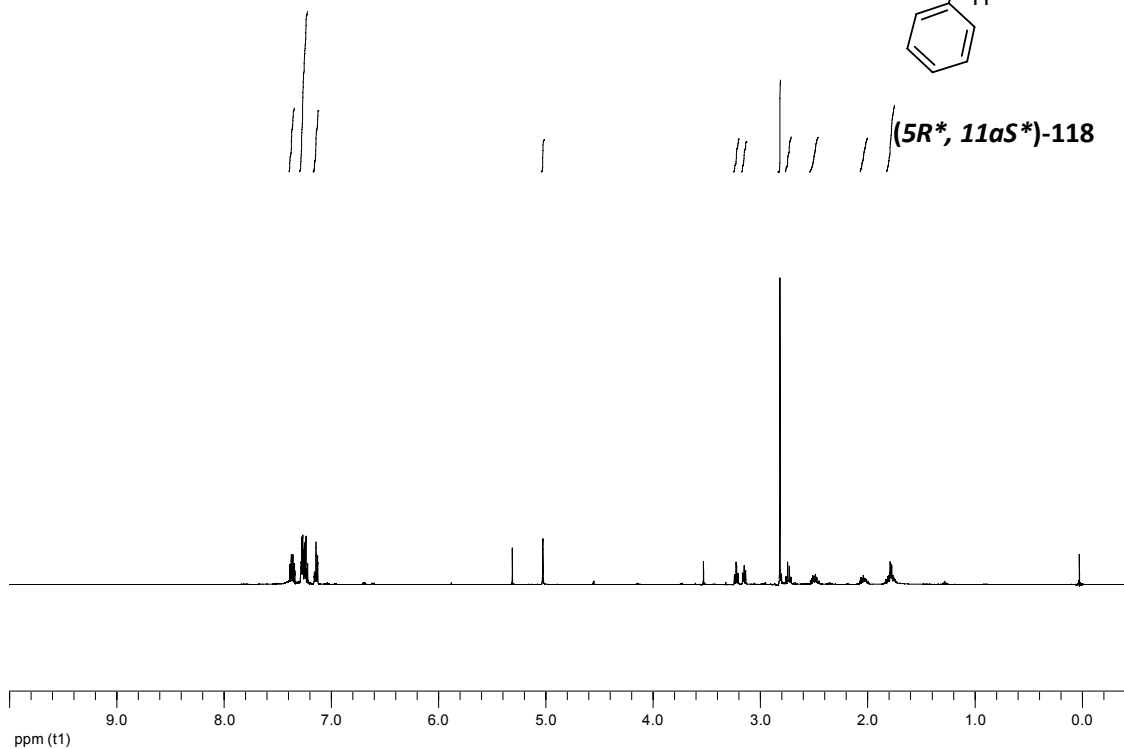


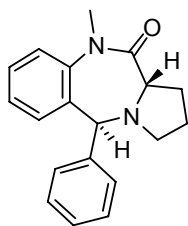
trans-119



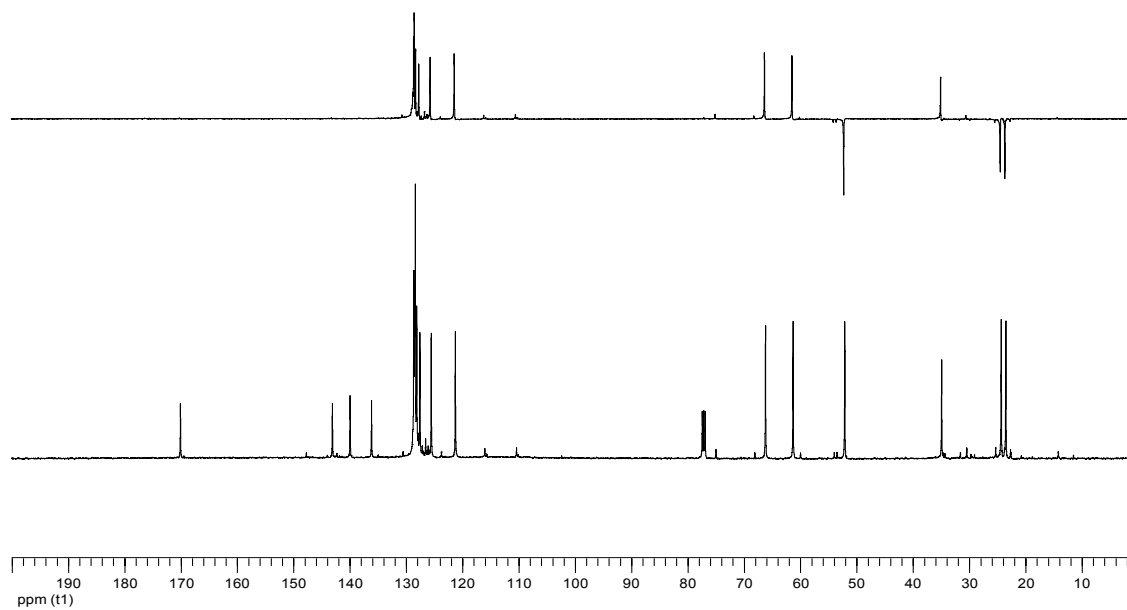
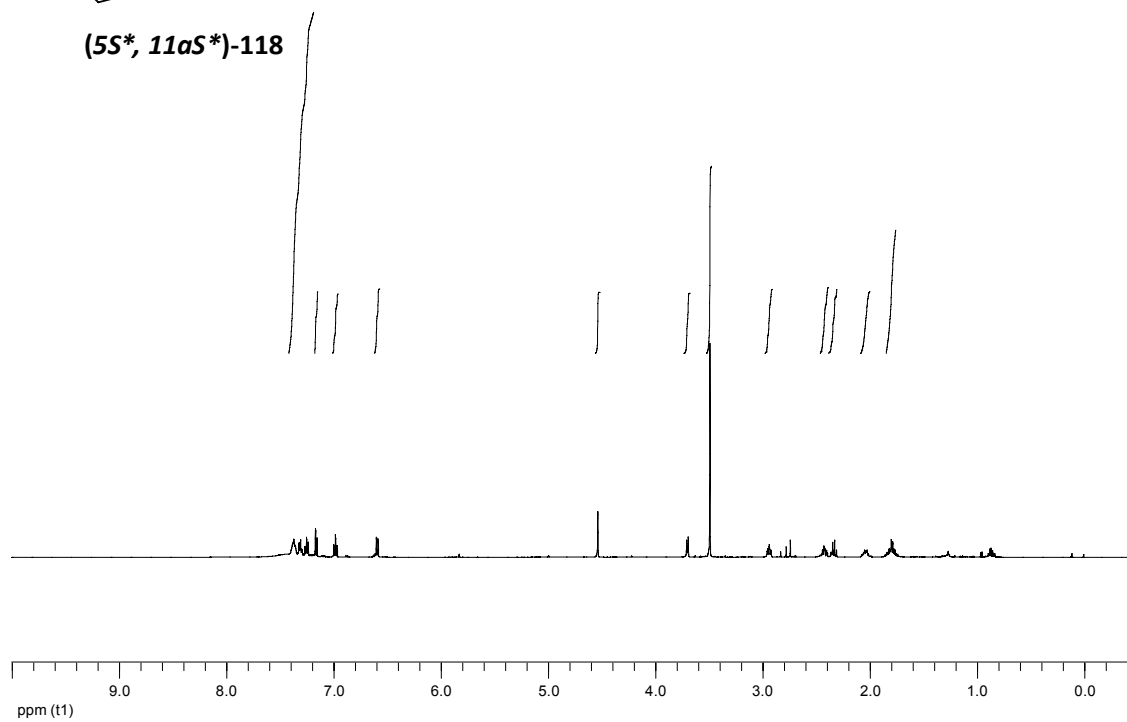


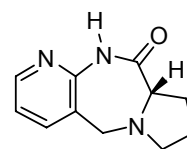
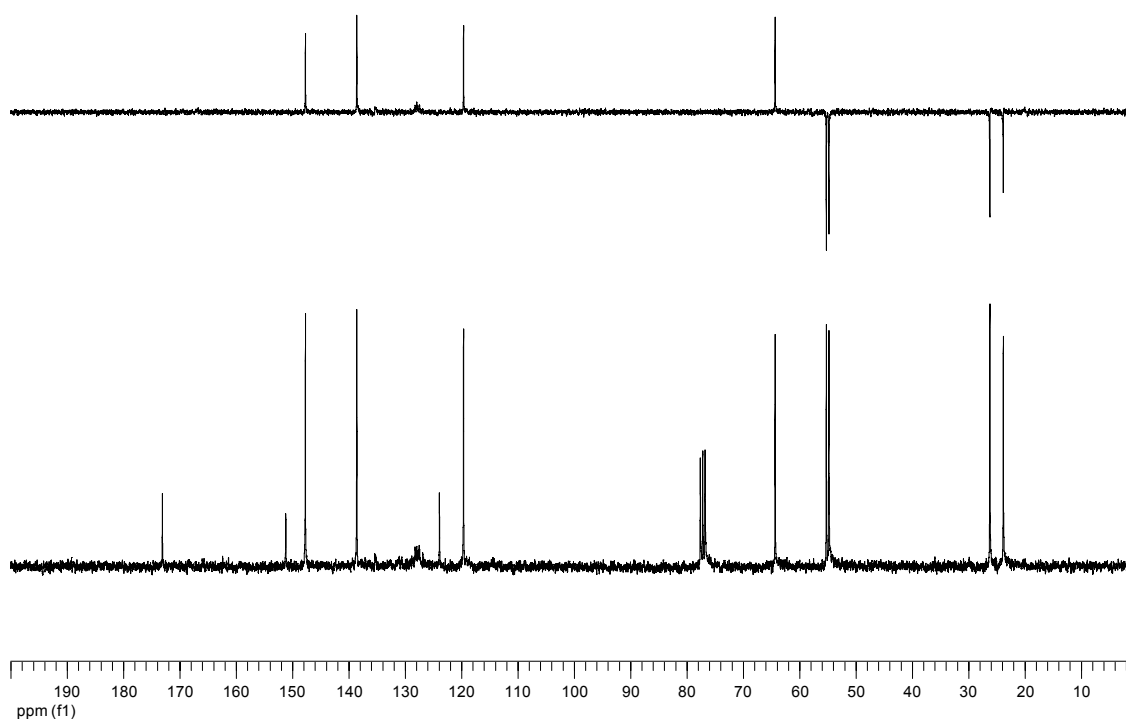
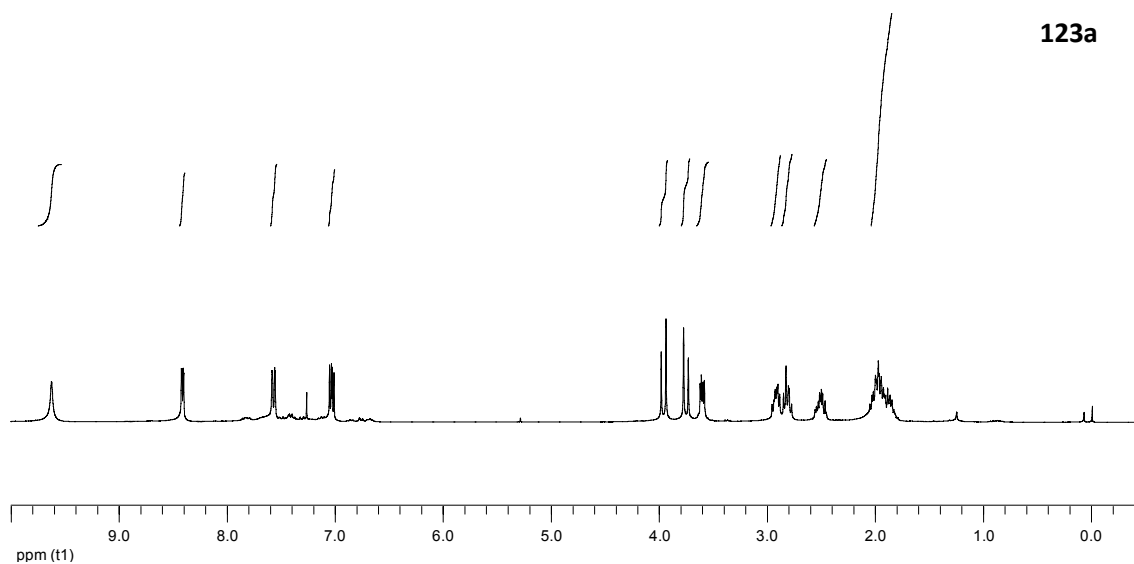
(5R*, 11aS*)-118

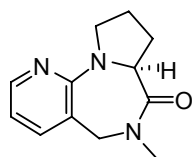




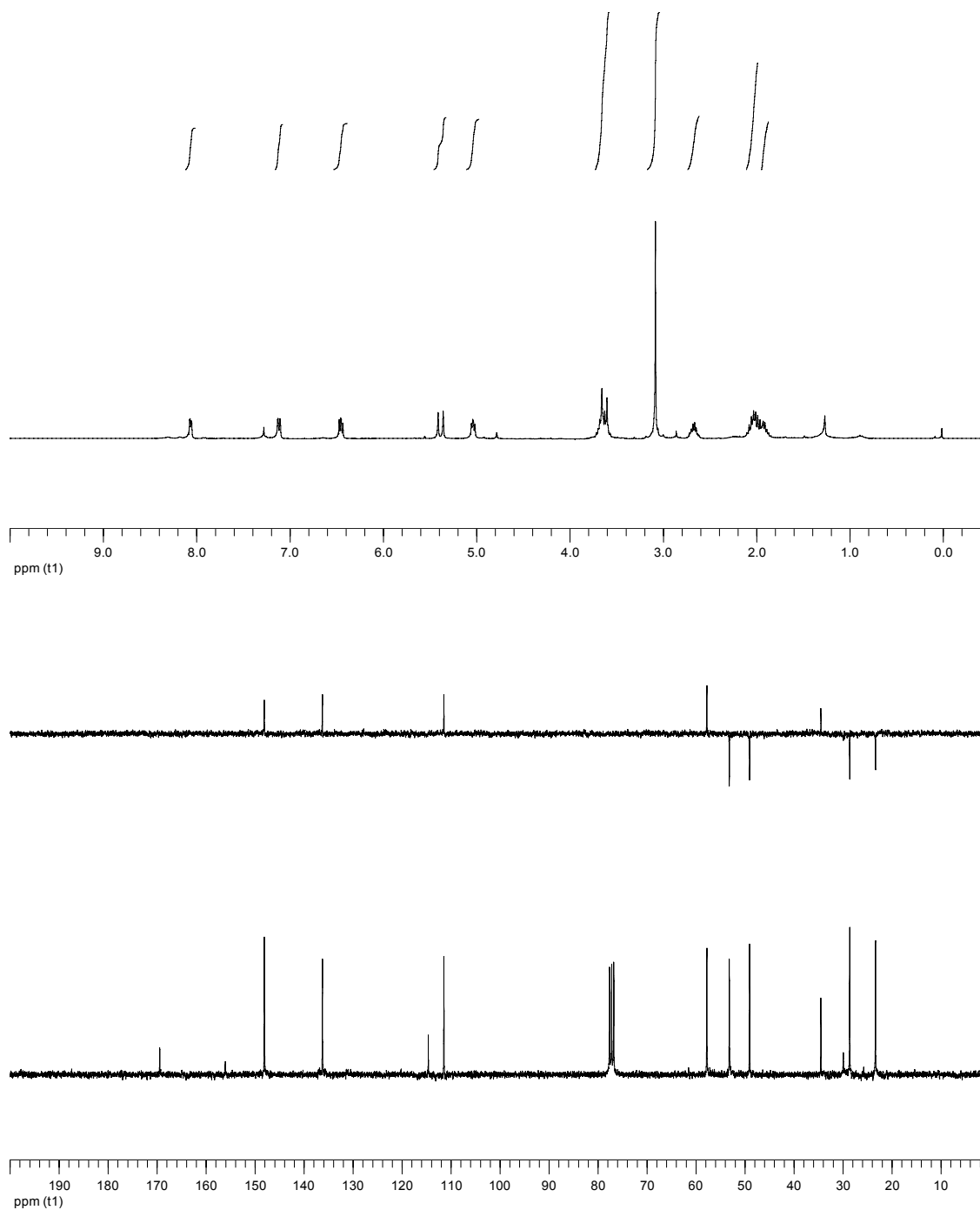
(5S*, 11aS*)-118



**123a**



126a



I. Síntesis de nuevas 5-arilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas.....1

2. Síntesis de la 5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (117).	1
Obtención de <i>N</i> -{2-[etoxi(fenil)metil]fenil}-L-prolinamida (137)	1
Obtención de <i>N</i> -{2-[metoxi(fenil)metil]fenil}-L-prolinamida (140)	3
4. Aproximación a la síntesis de derivados sustituidos de 117	5
Aproximación a la síntesis de la (11a <i>S</i>)-5-piridin-2-il-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (121a).....	5
Obtención de (2-aminofenil)(piridin-2-il)metanona (142).....	5
Obtención del (S)-2-([2-(piridin-2-carbonil)fenil]amino)carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (143).	7
Obtención de la <i>N</i> -[2-(piridin-2-ilcarbonil)fenil]-L-prolinamida (144).	9
Obtención de la <i>N</i> -[2-[hidroxi(piridin-2-il)metil]fenil]-L-prolinamida (145).....	10
Aproximación a la síntesis de la (11a <i>S</i>)-5-piridin-4-il-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (121b).....	12
Obtención de la 2,2-dimetil- <i>N</i> -fenilpropanamida (147).	12
Obtención de la (2-aminofenil)(piridin-4-il)metanona (150).	13
Obtención del (S)-2-([2-(piridin-4-ilcarbonil)fenil]amino)carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (151).	15
Obtención de la <i>N</i> -[2-(piridin-4-ilcarbonil)fenil]-L-prolinamida (152).....	17
Obtención de la <i>N</i> -[2-[hidroxi(piridin-4-il)metil]fenil]-L-prolinamida (153).....	18
Aproximación a la síntesis de la (11a <i>S</i>)-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (121c) y la (11a <i>S</i>)-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (121d).	19
Obtención del (S)-2-([4-cloro-2-(2-clorobenzoil)fenil]amino)carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (155)	19
Obtención de la <i>N</i> -[4-cloro-2-(2-clorobenzoil)fenil]-L-prolinamida (156).	21
Obtención de la <i>N</i> -[4-cloro-2[(2-clorofenil)(hidroxi)metil]-fenil]-L-prolinamida (157).	22
Obtención del (S)-2-([4-cloro-2-(2-fluorobenzoil)fenil] amino)carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (159).	23
Obtención de la <i>N</i> -[4-cloro-2-(2-fluorobenzoil)fenil]-L-prolinamida (160).	25
Obtención de la <i>N</i> -[4-cloro-2[(2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-fenil]-L-prolinamida (161).	26
Aproximación a la síntesis de la (11a <i>S</i>)-5-(4-metoxifenil)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (121e).....	28
Obtención de la (2-aminofenil)(4-metoxifenil)metanona (164).	28
Obtención del (S)-2-([2-(4-metoxibenzoil)fenil]amino)carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (165).	30

Obtención de la <i>N</i> -[2-(4-metoxibenzoil)fenil]-L-prolinamida (166).	32
Obtención de la (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -{2-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]fenil}-L-prolinamida (167).	33
5. Síntesis de 5-fenilpirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepinas.....	34
Síntesis de la (11 <i>aS</i>)-10-metil-5-fenil-2,3,5,10,11,11 <i>a</i> -hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepina (120).....	34
6. Síntesis de las 10-metil-5-aril-pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepinonas.	36
Síntesis de la 5-(4-metoxifenil)-10-metil-1,2,3,5,10,11 <i>a</i> -hexahidro-11 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepin-11-ona (122e).	36
Obtención del (S)-2-({[2-(4-metoxibenzoil)fenil]metilamino}carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (178).	36
Obtención de la (S)- <i>N</i> -[2-(4-metoxibenzoil)fenil]- <i>N</i> -metil-L-prolinamida (179).	38
Obtención de la (5 <i>R</i> *, 11 <i>aS</i> *)- y la (5 <i>S</i> *, 11 <i>aS</i> *)-5-(4-metoxifenil)-10-metil-1,2,3,5,10,11 <i>a</i> -hexahidro-11 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepin-11-ona (122e).....	39
Síntesis de la 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-10-metil-1,2,3,5,10,11 <i>a</i> -hexahidro-11 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepin-11-ona (122d).....	41
Obtención del (S)-2-({[4-cloro-2-(2-fluorobenzoil)fenil]metilamino}carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (180).	41
Obtención de la (S)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -[4-cloro-2-(2-fluorobenzoil)fenil]-L-prolinamida (181).	43
Obtención de la (5 <i>S</i> *, 11 <i>aS</i> *)- y la (5 <i>R</i> *, 11 <i>aS</i> *)-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-10-metil-1,2,3,5,10,11 <i>a</i> -hexahidro-11 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepin-11-ona (122d).....	44
Aproximación a la síntesis de la 10-metil-5-(4-nitrofenil)-1,2,3,5,10,11 <i>a</i> -hexahidro-11 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepin-11-ona (122f).	46
Obtención de la (2-aminofenil)(4-nitrofenil)metanona (184).....	46
Obtención del (2 <i>S</i>)-2-({[2-(4-nitrobenzoil)fenil]amino}carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (185).	48
Síntesis de la 10-metil-5-piridin-2-il-1,2,3,5,10,11 <i>a</i> -hexahidro-11 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepin-11-ona (122a).	50
Obtención de (S)-2-({metil[2-(piridin-2-ilcarbonil)fenil]amino}carbonil) pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (188).	50
Obtención de la <i>N</i> -metil- <i>N</i> -[2-(piridin-2-ilcarbonil)fenil]-L-prolinamida (189).	52
Obtención de la (5 <i>S</i> *, 11 <i>aS</i> *)- (5 <i>R</i> *, 11 <i>aS</i> *)-y 10-metil-5-(piridin-2-il)-1,2,3,5,10,11 <i>a</i> -hexahidro-11 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepin-11-ona (122a).	54
Síntesis de la 10-metil-5-piridin-4-il-1,2,3,5,10,11 <i>a</i> -hexahidro-11 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepin-11-ona (122b).	56
Obtención del (S)-2-({metil[2-(piridin-4-ilcarbonil)fenil]amino}carbonil) pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (190).	56
Obtención de la <i>N</i> -metil- <i>N</i> -[2-(piridin-4-ilcarbonil)fenil]-L-prolinamida (191).	58
Obtención de la (5 <i>R</i> *, 11 <i>aS</i> *)- y la (5 <i>S</i> *, 11 <i>aS</i> *)-10-metil-5-(piridin-4-il)-1,2,3,5,10,11 <i>a</i> -hexahidro-11 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepin-11-ona (122b).....	59

II. Síntesis de pirido[e]pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-10-onas.....61

Obtención de 3-bromoisonicotinaldehído (225).....	61
Obtención de (3-bromopiridin-4-il)metanol (226).....	62
Obtención de 3-bromo-4-(clorometil)piridina (230).....	63
Obtención de (3-cloropiridin-4-il)metanol (229).	64
Obtención de 4-bromonicotinaldehído (234).	65
Obtención del 4-cloronicotinaldehído (236).....	66
Obtención del (4-bromopiridin-3-il)metanol (237).....	67

III. Síntesis de nuevas pirido[f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-7-onas.68

Obtención del [2-(butilamino)fenil]metanol (239).	68
Obtención del [2-(pirrolidin-1-il)fenil]metanol (240).....	69
Obtención de la 1-fenilpirrolidina (242).....	70
Obtención de la 3-(pirrolidin-1-il)piridina (244).....	71
Obtención del ácido (S)-1-fenilpirrolidin-2-carboxílico (245).	73
Obtención de la (S)-1-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida (246).....	74
Obtención del (2-pirrolidin-1-il)nicotinaldehído (247).....	75
Obtención de la N-[(3-bromopiridin-4-il)metilen]metanamina (282).	76
Obtención de N-[(3-cloropiridin-4-il)metilen]metanamina (286).....	77
Obtención de la [(3-bromopiridin-4-il)metil]metilamina (283).	78
Obtención de la [(3-cloropiridin-4-il)metil]metilamina (287).	79
Obtención del (2S)-2-({[(3-bromopiridin-4-il)metil](metil)amino}carbonil) pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (284).	80
Obtención del (2S)-2-({[(3-cloropiridin-4-il)metil](metil)amino}carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (288).	82
Obtención de la N-[(3-bromopiridin-4-il)metil]-N-metil-L-prolinamida (285).	84
Obtención de la N-[(3-cloropiridin-4-il)metil]-N-metil-L-prolinamida (289).....	86
Obtención de la N-[(4-bromopiridin-3-il)metilen]metanamina (290).	88
Obtención de la [(4-bromopiridin-3-il)metil]metilamina (291).	89
Obtención del (2S)-2-({[(4-bromopiridin-3-il)metil](metil)amino}carbonil) pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (292).	90

Método general de determinación de ee en HPLC.....	92
---	-----------

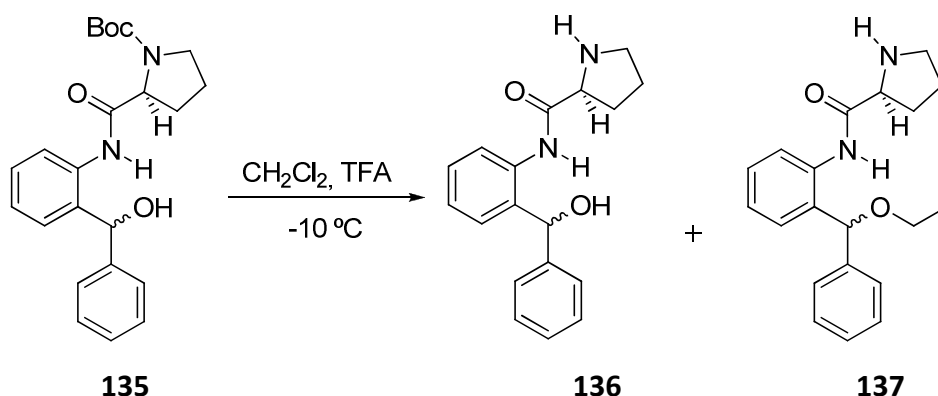
Datos experimentales de los ensayos biológicos <i>in Vitro</i>	93
---	-----------

BINDING DEL RECEPTOR 5-HT _{2A} DE SEROTONINA	93
BINDING DEL RECEPTOR 5-HT _{2C} DE SEROTONINA.....	93
BINDING DEL RECEPTOR D ₁ DE DOPAMINA	94
BINDING DEL RECEPTOR D ₂ DE DOPAMINA	94
BINDING DEL RECEPTOR D ₃ DE DOPAMINA	95
BINDING Gaba _B	95
BINDING DEL RECEPTOR A ₁ HUMANO	96
BINDING DEL RECEPTOR A _{2A} HUMANO.....	96
BINDING DEL RECEPTOR A _{2B} HUMANO.....	96
BINDING DEL RECEPTOR A ₃ HUMANO	97
CONTROLES UTILIZADOS PARA VALIDAR LOS ENSAYOS	97

I. Síntesis de nuevas 5-arilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas

2. Síntesis de la 5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (117).

Obtención de *N*-{2-[etoxi(fenil)metil]fenil}-L-prolinamida (137)



A una disolución del carbamato **135** (160 mg, 0.4 mmol) en CH_2Cl_2 estabilizado con EtOH (8 mL) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (baño MeOH-hielo) se le adicionó TFA (4 mL) gota a gota y se dejó agitando a esa temperatura. Después de 2 horas se calentó la disolución hasta que alcanzó la temperatura ambiente, se trató con una disolución acuosa de NaOH 5N hasta pH 9-11, se lavó la fase orgánica con salmuera (3×10mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

El crudo se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO_2 , 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), obteniéndose los compuestos **136** (48 mg, 40%) y **137** (26 mg, 20%), como un sólido blanco espumoso el primero y un sólido cristalino en forma de agujas blancas el segundo. El compuesto **137** ha sido obtenido como una mezcla de diastereoisómeros en una proporción (70:30), lo que se aprecia en ^1H -RMN por la presencia de algunas señales duplicadas. P.f.: $116\text{-}117\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 10.38 (s ancho, 0.3H, HNCO) y 10.22 (s ancho, 0.7H, HNCO), 8.32 (dd, $J = 8.2$ y 0.8 Hz, 0.3H, ArH) y 8.26 (dd, $J = 8.1$ y 0.8 Hz, 0.7H, ArH), 7.35-7.26 (m, 6H, ArH), 7.13-7.10 (m, 1H, ArH), 7.06 (tt, $J = 7.4$ y 1.5 Hz, 1H, ArH), 5.45 (s, 0.3H, CH) y 5.44 (s, 0.7H, CH), 3.78 (dd, $J = 9.2$ y 5.2 Hz, 0.3H, CH) y 3.71 (dd, $J = 9.3$ y 5.2 Hz, 0.7H, CH), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 0.7H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.80-2.75

(m, 0.3H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 2H, CH₂), 1.60-1.54 (m, 0.3H) y 1.47-1.35 (m, 0.7H), 1.30 (td, $J = 7.0$ y 2.4 Hz, 3H, CH₃).

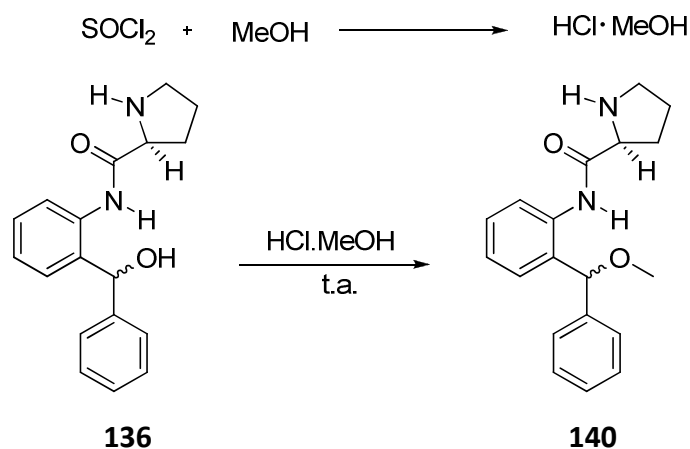
¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 174.05 y 173.73 (CO), 140.15 y 139.99 (C), 136.85 y 136.60 (C), 130.14 y 129.55 (C), 129.51 y 129.24 (CH), 128.79 y 128.74 (CH), 128.15 (2×CH), 127.53 y 127.50 (2×CH), 126.95 y 126.91 (CH), 123.51 y 123.46 (CH), 122.07 y 121.96 (CH), 82.85 y 82.55 (CH), 64.81 y 64.77 (CH₂), 61.24 y 61.12 (CH), 47.22 y 47.17 (CH₂), 30.88 (CH₂), 26.06 y 25.80 (CH₂), 15.21 (CH₃).

EM (ESI TOF), m/z (%): 325 ([M + H]⁺, 60), 279 (100).

EM (ESI TOF), alta resolución calculado para C₂₀H₂₅N₂O₂, [(M + H)⁺]: 325.1916, encontrado: 325.1911.

IR (KBr): 3335 (N-H st), 3260 (N-H st), 2968, 2921, 2849, 1675 (C=O), 1509, 1451, 1063 cm⁻¹.

Obtención de *N*-{2-[metoxi(fenil)metil]fenil}-L-prolinamida (**140**)



A un matraz esférico con MeOH (6 mL) a - 10 °C (baño MeOH-hielo) se le añadió SOCl_2 (0.7 mL) gota a gota y se dejó agitando durante media hora a esa temperatura. Sobre esta mezcla se añadió una disolución del aminoalcohol **136** (52 mg, 0.17 mmol) en MeOH (4 mL) y se dejó agitando a temperatura ambiente. Después de 24 horas se concentró el disolvente, el residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (8 mL) y se basificó con una disolución acuosa de NaHCO_3 hasta pH = 9. La fase orgánica se neutralizó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO_2 , 94:6 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), dando lugar a una mezcla de diastereoisómeros del aminoéter **140** (30 mg, 54%) en una proporción (55:45).

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 10.37 (s ancho, 0.45H, HNCO) y 10.26 (s ancho, 0.55H, HNCO), 8.37 (d, J = 8.2 Hz, 0.45H, ArH) y 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 0.55H, ArH), 7.36-7.32 (m, 4H, ArH), 7.28-7.24 (m, 2H, ArH), 7.12-7.05 (m, 2H, ArH), 5.36 (s, 0.45H, H_1) y 5.34 (s, 0.55H, H_1), 3.78 (dd, J = 9.2 y 5.1 Hz, 0.45H, H_2) y 3.73 (dd, J = 9.2 y 5.1 Hz, 0.55H, H_2), 3.44 (s, 1.35H, OMe) y 3.43 (s, 1.65H, OMe), 3.07-2.99 (m, 0.55H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 0.45H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 0.45H) y 1.46-1.35 (m, 0.55H).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 174.04 y 173.75 (HNCO), 139.57 y 139.49 (C), 136.80 y 136.52 (C), 129.63 y 129.15 (CH), 129.53 (C), 128.93 y 128.80 (CH), 128.23

(2×CH), 127.68 y 127.65 (CH), 127.07 y 127.02 (2×CH), 123.54 y 123.43 (CH), 121.84 y 121.70 (CH), 84.60 y 84.15 (CH), 61.17 y 61.10 (CH), 57.07 y 57.03 (OMe), 47.25 y 47.10 (CH₂), 30.85 (CH₂), 26.08 y 25.86 (CH₂).

EM (IE), m/z (%): 310 (M⁺,3), 279 (2), 241 (10), 208 (5), 180 (67).

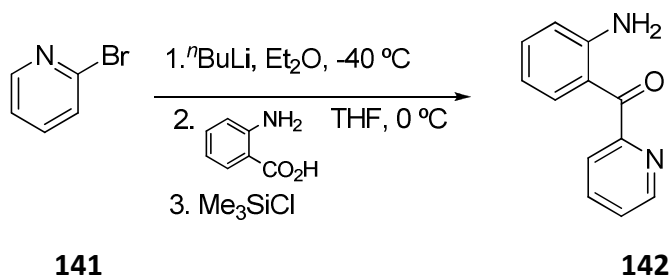
EM (IE), alta resolución calculado para C₁₉H₂₂N₂O₂, [M⁺]: 310.1681, encontrado: 310.1671.

IR (CHCl₃): 3254 (N-H st), 2926, 1680 (C=O), 1516, 1451, 1087 cm⁻¹.

4. Aproximación a la síntesis de derivados sustituidos de 117.

Aproximación a la síntesis de la (11aS)-5-piridin-2-il-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (121a).

Obtención de (2-aminofenil)(piridin-2-il)metanona (142).



En un matraz a - 40 °C con n BuLi en hexano 2.5M (2.83 mL, 7.08 mmol) se añadió una disolución de la 2-bromopiridina (**141**) (0.611 mL, 6.41 mmol) en Et₂O (8 mL) y se dejó agitando a esa temperatura. Al cabo de 30 min. se calentó hasta 0 °C y se le adicionó el ácido 2-aminobenzoico (200 mg, 1.46 mmol) disuelto en THF (6 mL) y se agitó. Después de 2 h. se le añadió Me₃SiCl (3.70 mL, 29.2 mmol) y se agitó durante 10 min. a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se trató con una disolución acuosa de HCl (10%) y se separaron las fases. Se neutralizó la fase acuosa con NaOH 5N y se extrajo con Et₂O (5×8 mL). La fase orgánica resultante se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró, se evaporó el disolvente y se secó.

El crudo de reacción se purificó mediante una cromatografía en columna, (SiO₂, 30:70 AcOEt/hex) obteniéndose la aminobenzofenona **142** (243 mg, 84%) como un sólido naranja. **P.f.:** 140-141 °C.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.70 (ddd, J = 4.8, 1.3 y 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.86 (td, J = 7.8 y 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.76 (dt, J = 7.8 y 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.64 (dd, J = 8.1 y 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.42 (ddd, J = 7.8, 4.8 y 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.32-7.27 (m, 1H, ArH), 6.72-6.71 (m, 1H, ArH), 6.61 (ddd, J = 8.1, 7.0 y 1.1 Hz, 1H, ArH), 6.27 (s ancho, 2H, NH₂).

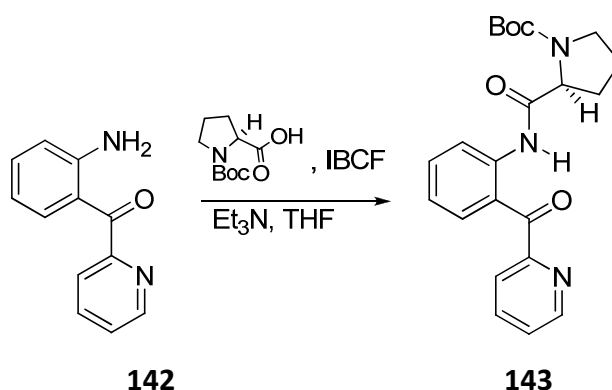
¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 196.01 (CO), 157.47 (C), 151.74 (C), 148.43 (CH), 136.85 (CH), 135.00 (CH), 134.77 (CH), 124.91 (CH), 123.86 (CH), 116.97 (CH), 116.79 (C), 115.6 (CH).

EM (IE), m/z (%): 198 (3), 169 (35), 120 (9).

EM (IE), alta resolución calculado para $C_{12}H_{10}N_2O$, $[M^+]$: 198.0793, encontrado: 198.0790.

IR (KBr): 3450 (N-H st), 3334 (N-H st), 1619 (C=O) cm^{-1} .

Obtención del (S)-2-([2-(piridin-2-carbonil)fenil]amino)carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (143**).**



Una disolución de Boc-L-prolina (220 mg, 1.02 mmol) y Et₃N (0.14 mL, 1.02 mmol) en THF seco (8 mL) bajo Argon a 0 °C se trató con cloroformiato de isobutilo (0.132 mL, 1.02 mmol). Al cabo de una hora se le adicionó una disolución de la aminobenzofenona **142** (169 mg, 0.83 mmol) en THF (4 mL). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 72 h. y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (15 mL) y la disolución se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de Na₂CO₃ (3×10 mL) y H₂O (3×10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

El crudo de reacción se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 50:50 AcOEt/hex), obteniéndose la amida **143** (242 mg, 72 %) como un sólido. **P.f.:** 128-130 °C.

El desdoblamiento y ensanchamiento de algunas señales en los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN indica la existencia de los rotámeros del carbamato, en una proporción (70:30).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 11.58 (s ancho, 0.3H, NH) y 11.53 (s ancho, 0.7H, NH), 8.75 (señal ancha, 0.6H, ArH) y 8.72-8.71 (m, 1.4H, ArH), 7.91 (señal ancha, 2H, ArH), 7.90 (d ancho, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.61-7.57 (m, 1H, ArH), 7.49 (dd, *J* = 8.8 y 4.8 Hz, 1H, ArH), 7.13-7.09 (m, 1H, ArH), 4.47-4.20 (m, 1H), 3.82-3.67 (m, 1H), 3.61-3.34 (m, 2H), 2.35-2.11 (m, 3H), 1.48 (s ancho, 2.7H, CH₃) y 1.41 (s ancho, 6.3H, CH₃).

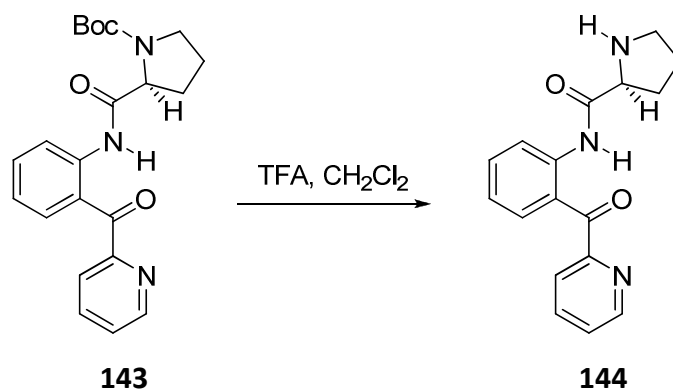
¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 196.57 (CO), 176.61 y 174.37 (HNCO), 172.49 y 172.07 (NCOO), 155.65 y 155.0 (C), 154.19 y 153.84 (C), 148.37 (CH), 140.77 (C), 137.10 (CH), 134.71 (2×CH), 125.90 (CH), 124.60 (CH), 122.18 (CH), 120.71 (CH), 80.89 y 80.29 (C), 62.54 y 61.99 (CH), 46.79 y 46.19 (CH₂), 30.71 y 31.40 (CH₂), 28.18 (3×CH₃), 24.19 y 23.75 (CH₂).

EM (IQ), m/z (%): 396 ([M + H]⁺, 58), 296 (27).

EM (IQ), alta resolución calculado para C₂₂H₂₆N₃O₄, [(M + H)⁺]: 396.1923, encontrado: 396.1921.

IR (neta): 3267 (N-H st), 1694 (C=O), 1647 (C=O), 1581, 1520, 1390, 1277, 1160 cm⁻¹.

Obtención de la *N*-[2-(piridin-2-ilcarbonil)fenil]-L-prolinamida (144**).**



A una disolución del carbamato **143** (242 mg, 0.61 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) se le adicionó TFA (3 mL) gota a gota y se dejó agitando durante 30 min. Se concentró la disolución, se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (10 mL) y se trató con una disolución acuosa de NaOH 5N hasta alcanzar pH 9-11. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na_2SO_4 (anh), se filtró y se evaporó el disolvente para obtener el aceite **144** (180 mg, cuant.).

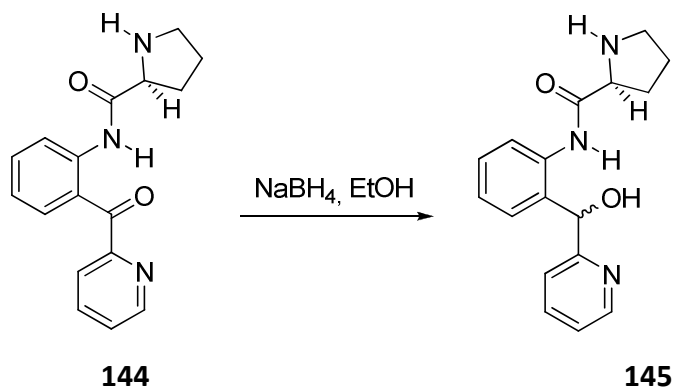
^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 12.01 (s ancho, 1H, HNCO), 8.73-8.72 (m, 1H, ArH), 8.70 (señal ancha, 1H, ArH), 7.93-7.87 (m, 2H, ArH), 7.68 (dd, $J = 7.9$ y 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.53 (td, $J = 7.7$ y 1.0 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H, ArH), 7.09 (td, $J = 7.7$ y 1.0 Hz, 1H, ArH), 3.86 (dd, $J = 9.1$ y 5.1 Hz, 1H), 3.09 (td, $J = 6.5$ y 2.5 Hz, 2H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.13 (s ancho, 1H, NH), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 2H).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 196.88 (CO), 175.86 (HNCO), 156.60 (C), 149.37 (CH), 140.94 (C), 137.63 (CH), 134.93 (CH), 134.66 (CH), 126.57 (CH), 125.25 (CH), 123.92 (C), 122.71 (CH), 121.78 (CH), 61.61 (CH), 47.34 (CH_2), 31.08 (CH_2), 26.13 (CH_2).

EM (IQ), m/z (%): 296 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 92), 278 (100).

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$, $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 296.1399, encontrado: 296.1405.

Obtención de la *N*-{2-[hidroxi(piridin-2-il)metil]fenil}-L-prolinamida (145**).**



A una disolución de la prolinamida **144** (87 mg, 0.29 mmol) en EtOH (8 mL) se le añadió NaBH₄ (33 mg, 0.88 mmol) fraccionadamente y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C, se trató con una disolución acuosa de HCl (10%) hasta alcanzar pH = 6 y se concentró la disolución. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL), se lavó con NaCl (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente.

El crudo de la reacción se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) obteniéndose una mezcla de diastereoisómeros no separados del amidoalcohol **145** (64 mg, 73%) como un polvo blanco en una proporción (50:50). **P.f.**: 150-152 °C.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 10.50 (s ancho, 0.5H, HNCO) y 10.31 (s ancho, 0.5H, HNCO), 8.54 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, ArH), 8.17 (dd, *J* = 7.8 y 1.2 Hz, 0.5H, ArH) y 8.0 (dd, *J* = 7.8 y 1.2 Hz, 0.5H, ArH), 7.57 (td, *J* = 7.6 y 1.6 Hz, 0.5H, ArH) y 7.55 (td, *J* = 7.6 y 1.6 Hz, 0.5H, ArH), 7.32 (td, *J* = 7.6 y 1.2 Hz, 0.5H, ArH) y 7.30 (td, *J* = 7.6 y 1.2 Hz, 0.5H, ArH), 7.29 (ddd, *J* = 7.6, 4.6 y 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.11 (td, *J* = 7.8 y 0.9 Hz, 1H, ArH), 7.06 (dd, *J* = 7.8 y 0.9 Hz, 0.5H, ArH) y 7.01 (dd, *J* = 7.8 y 0.9 Hz, 0.5H, ArH), 5.78 (s, 0.5H, CH) y 5.76 (s, 0.5H, CH), 3.75 (dd, *J* = 8.9 y 5.3 Hz, 0.5H, CH) y 3.54 (dd, *J* = 9.2 y 5.2 Hz, 0.5H, CH), 3.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.97-2.94 (m, 0.5H) y 2.87-2.83 (m, 0.5H), 2.12-2.05 (m, 0.5H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 0.5H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 2H).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 174.10 y 173.80 (HNCO), 160.04 y 159.99 (C), 147.54 y 147.33 (CH), 137.12 (CH), 136.82 y 136.49 (C), 131.90 y 130.58 (C), 129.76 y 129.33 (CH), 129.13 y 129.01 (CH), 124.24 y 123.94 (CH), 123.47 (CH), 122.70 y 122.48 (CH), 120.84 y 120.63 (CH), 74.91 y 74.23 (CH), 61.03 y 60.92 (CH), 47.21 y 47.07 (CH_2), 30.86 y 30.75 (CH_2), 26.04 y 25.81 (CH_2).

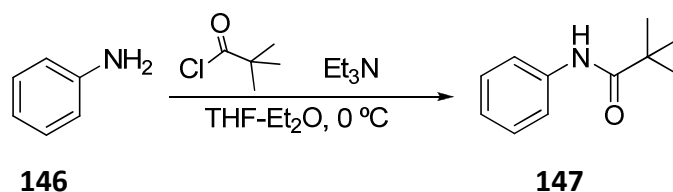
EM (IQ), m/z (%): 298 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), 280 (98).

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$, $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 298.1555, encontrado: 298.1551.

IR (CHCl_3): 3250 (N-H st), 2924, 1664 (C=O), 1587, 1516, 1452, 1295 cm^{-1} .

Aproximación a la síntesis de la (11a*S*)-5-piridin-4-il-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (**121b**).

Obtención de la 2,2-dimetil-*N*-fenilpropanamida (147**).**



A una disolución de la anilina **146** (0.489 mL, 5.37 mmol) en una mezcla THF-Et₂O (14 mL, 1:1) a 0 °C se le añadieron Et₃N (0.90 mL, 6.44 mmol) y cloruro de pivaloilo (0.792 mL, 6.44 mmol) y se dejó en agitación. Al cabo de 2 h. se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se adicionó H₂O (8 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×8 mL). La fase orgánica resultante se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró, se evaporó el disolvente y se secó. Se obtuvo la pivalamida **147** (850 mg, 89%) como un sólido blanco en forma de agujas.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.60 (s ancho, 1H, NH), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH), 7.26 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH), 7.05 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH), 1.28 (s, 9H, 3×CH₃).

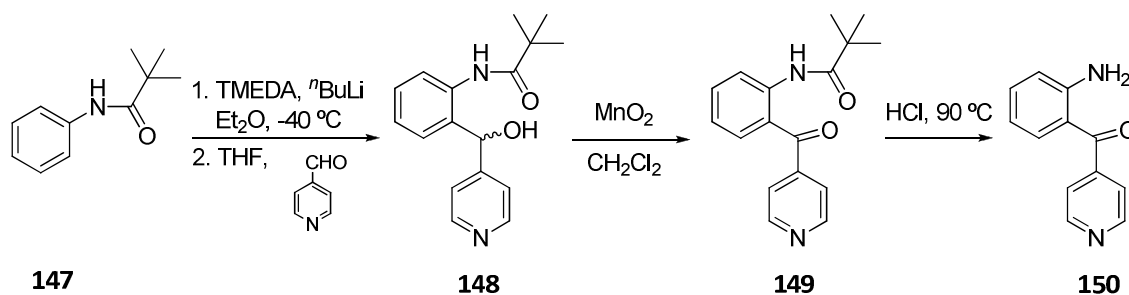
¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 176.61 (CO), 137.95 (C), 128.60 (2×CH), 123.93 (CH), 120.13 (2×CH), 39.34 (C), 27.37 (3×CH₃).

EM (IE), *m/z* (%): 177 (M⁺, 92), 178 (14), 162 (1), 120 (8).

EM (IE), alta resolución calculado para C₁₁H₁₅NO, [M⁺]: 177.1154, encontrado: 177.1159.

IR (neta): 3314 (N-H st), 2967, 1656 (C=O), 1598, 1535, 1438, 1317, 1242, 1170 cm⁻¹.

Obtención de la (2-aminofenil)(piridin-4-il)metanona (**150**).



A una disolución de la *N*-fenilpivalamida **147** (500 mg, 2.82 mmol) en Et₂O seco (20 mL) a -78 °C se le añadieron TMEDA (1.06 mL, 7.00 mmol) y ⁿBuLi en hexano 2.5 M (2.82 mL, 7.0 mmol) gota a gota y se dejó calentar hasta que alcanzó -10 °C, temperatura a la que se mantuvo agitando durante 2 h. Al cabo de ese tiempo se enfrió a -78 °C y se le adicionó una disolución de isonicotinaldehído (0.67 mL, 7.0 mmol) en THF (2 mL) y se agitó a 0 °C. Al cabo de 2 h. se le añadió H₂O helada (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/ MeOH) obteniéndose el compuesto **148** (778 mg, 97%) como un aceite.

El alcohol **148** (778 mg, 2.73 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (40 mL), se le añadió MnO₂ (2.38 g, 27.30 mmol) y se dejó agitando a temperatura ambiente. Al cabo de 24 h. se añadió otra porción de MnO₂ (2.38 g, 27.30 mmol) y se dejó agitando otras 24 h. a la misma temperatura. Al cabo de ese tiempo se filtró la suspensión resultante a vacío a través de celita, realizando lavados con CH₂Cl₂ (3×20 mL) y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto **149** (770 mg, 92 %) en forma de aceite.

Se trató la cetona **149** (729 mg, 2.58 mmol) con una disolución acuosa de HCl 3N (12 mL) y se agitó a 95 °C. Al cabo de 24 h. se enfrió a 0 °C, se le adicionó NH₄OH (8 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×8 mL). El crudo de reacción se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 50:50 AcOEt/hex). Se obtuvo la aminobenzofenona **150** (213 mg, 45%) como un sólido.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.75 (dd, *J* = 4.4 y 1.6 Hz, 2H, ArH), 7.43 (dd, *J* = 4.4 y 1.6 Hz, 2H, ArH), 7.34-7.31 (m, 2H, ArH), 6.74 (dd, *J* = 8.8 y 1.1 Hz, 1H, ArH), 6.60 (ddd, *J* = 8.1, 7.1 y 1.1 Hz, 1H, ArH), 6.32 (s ancho, 2H, NH₂).

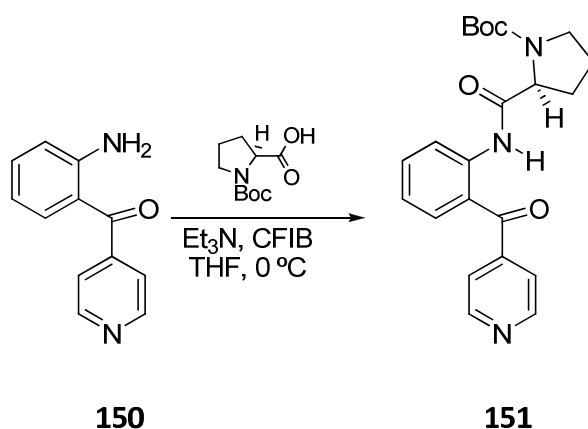
¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 196.92 (CO), 151.50 (C), 150.01 (2×CH), 147.18 (C), 135.23 (CH), 134.29 (CH), 122.28 (2×CH), 117.19 (CH), 116.57 (C), 115.70 (CH).

EM (IQ), *m/z* (%): 199 ([M + H]⁺, 100), 198 (44), 120 (10).

EM (IQ), alta resolución calculado para C₁₂H₁₁N₂O, [(M + H)⁺]: 199.0871, encontrado: 199.0867.

IR (KBr): 3422 (N-H st), 1621 (C=O), 1544, 1255 cm⁻¹.

Obtención del (S)-2-([2-(piridin-4-ilcarbonil)fenil]amino)carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (151**).**



Una disolución de Boc-L-prolina (260 mg, 1.21 mmol) y Et₃N (0.170 mL, 1.21 mmol) en THF (8 mL) 0 °C se trató con CFIB (0.160 mL, 1.21 mmol) y se agitó a esa temperatura. Al cabo de una hora se le adicionó una disolución de la aminobenzofenona **150** (200 mg, 1.09 mmol) en THF seco (5 mL) y se dejó agitando a temperatura ambiente. Después de 72 horas se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (10 mL), se lavó con Na₂CO₃ (3×5 mL) y H₂O (3×5 mL) sucesivamente, se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 30:70 AcOEt/hex), obteniéndose la amida **151** (430 mg, cuant.) como una espuma. El ensanchamiento de algunas señales en el espectro de ¹H-RMN indica la presencia de los rotámeros del carbamato.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 11.34 (s ancho, 1H, NH), 8.78 (dd, *J* = 4.4 y 1.6 Hz, 2H, ArH), 8.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.48 (señal ancha, 1H, ArH), 7.46 (dd, *J* = 4.4 y 1.6 Hz, 2H, ArH), 7.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 4.34 (señal ancha, 1H), 3.72 (señal ancha, 1H), 3.55 (señal ancha, 1H), 2.26 (señal ancha, 1H), 2.19 (señal ancha, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.38 (s ancho, 9H, CH₃).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 197.69 (CO), 172.29 (HNCO), 155.01 (NCOO), 154.57 (C), 150.27 (2×CH), 145.66 (C), 140.93 (C), 135.26 (CH), 133.45 (CH), 122.44

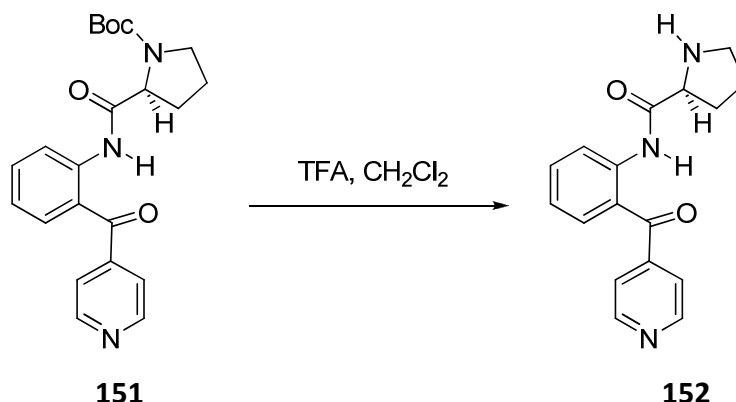
(3×CH), 121.44 (CH), 80.32 (C), 62.41 (CH), 47.06 (CH₂), 30.76 (CH₂), 28.31 (3×CH₃), 24.14 (CH₂).

EM (IE), m/z (%): 395 (M⁺, 0.5), 322 (3), 295 (1).

EM (IE), alta resolución calculado para C₂₂H₂₅N₃O₄, [M⁺]: 395.1845, encontrado: 395.1841.

IR (KBr): 3282 (N-H st), 1698 (C=O), 1643 (C=O), 1581, 1519, 1449, 1382, 1265, 1159 cm⁻¹.

Obtención de la *N*-[2-(piridin-4-ilcarbonil)fenil]-L-prolinamida (152**).**

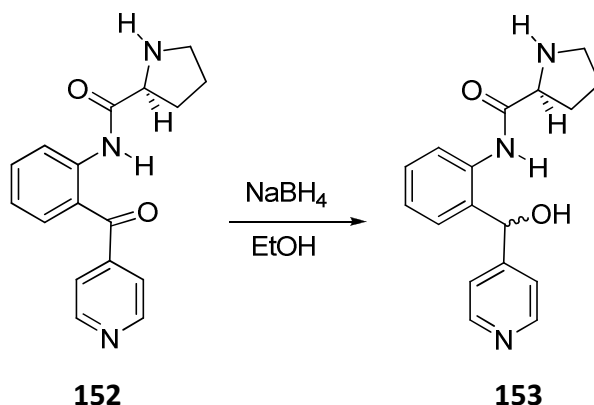


A una disolución del carbamato **151** (68 mg, 0.17 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se le adicionó TFA (1.5 mL) gota a gota y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 30 min. se evaporó el disolvente, se basificó el residuo con una disolución acuosa de NaOH 5N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×5 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3×5 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose la prolinamida **152** (49 mg, 96%) como un polvo. **P.f.:** 114-116 °C.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 12.04 (s ancho, 1H, HNCO), 8.80 (dd, *J* = 4.3 y 1.6 Hz, 2H, ArH), 8.71 (dd, *J* = 8.5 y 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.61 (ddd, *J* = 8.5, 7.6 y 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.53 (dd, *J* = 4.3 y 1.6 Hz, 2H, ArH), 7.46 (dd, *J* = 7.6 y 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.10 (td, *J* = 7.6 y 1.0 Hz, 1H, ArH), 3.91 (dd, *J* = 9.2 y 5.1 Hz, 1H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H, CH + NH), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 197.01 (CO), 175.41 (HNCO), 150.25 (2×CH), 145.54 (C), 140.04 (C), 134.83 (CH), 133.12 (CH), 123.10 (C), 122.76 (2×CH), 122.30 (CH), 121.56 (CH), 61.58 (CH), 47.41 (CH₂), 31.06 (CH₂), 26.21 (CH₂).

Obtención de la *N*-{2-[hidroxi(piridin-4-il)metil]fenil}-L-prolinamida (153**).**



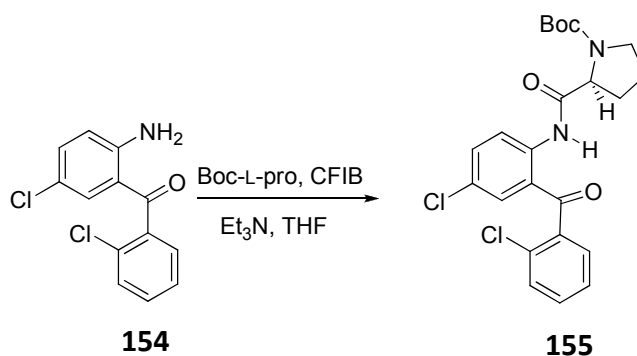
Una disolución de la prolinamida **152** (127 mg, 0.43 mmol) y NaBH₄ (48 mg, 1.30 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C con un baño de hielo-agua, se neutralizó con una disolución acuosa de HCl (10%), y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) dio lugar al amidoalcohol **153** (44 mg, 35%) como una mezcla de diastereoisómeros en una proporción de (60:40).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 10.22 (s ancho, 0.6H, HNCO) y 10.08 (s ancho, 0.4H, HNCO), 8.36 (dd, *J* = 4.7 y 1.3 Hz, 2H, ArH), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.6H, ArH) y 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.4H, ArH), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.14-7.09 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.68-3.63 (m, 0.6H) y 3.55-3.54 (m, 0.4H), 2.84-2.99 (m, 1.2H) y 2.73-2.68 (m, 0.8H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 0.6H) y 1.57-1.79 (m, 2.4H), 1.34-1.19 (m, 2H).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 174.39 y 173.76 (CO), 151.81 (C), 150.03 y 149.05 (2×CH), 136.08 y 135.90 (C), 132.77 y 132.42 (C), 129.27 (CH), 129.09 y 129.02 (CH), 124.62 y 124.50 (CH), 123.18 y 123.02 (CH), 121.41 (2×CH), 73.24 y 72.91 (CH), 60.87 (CH), 47.34 y 47.11 (CH₂), 30.68 (CH₂), 25.99 y 25.83 (CH₂).

Aproximación a la síntesis de la (11a*S*)-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (**121c**) y la (11a*S*)-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (**121d**).

Obtención del (S)-2-([4-cloro-2-(2-clorobenzoyl)fenil]amino)carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (155**)**



A una disolución de Boc-L-prolina (242 mg, 1.13 mmol) y Et₃N (0.157 mL, 1.13 mmol) en THF seco (10 mL) a 0 °C se le adicionó CFIB (0.146 mL, 1.13 mmol) y se agitó a esa temperatura. Al cabo de una hora se le añadió la aminobenzofenona **154** (250 mg, 0.94 mmol) disuelta en THF (8 mL) y se dejó agitando a temperatura ambiente. Después de 72 horas se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (10 mL), se lavó con Na₂CO₃ (3×5 mL) y H₂O (3×5 mL) sucesivamente, se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente.

El crudo de reacción se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 20:80 AcOEt/hex), obteniéndose la amida **155** (366 mg, 84%) como un sólido en láminas.

El desdoblamiento y ensanchamiento de algunas señales en los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN indican la presencia de los rotámeros del carbamato.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 11.87 (s, 1H, HNCO), 8.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.54 (señal ancha, 1H, ArH), 7.47 (d ancho, *J* = 3.8 Hz, 2H, ArH), 7.42-7.38 (m, 1H, ArH), 7.31 (señal ancha, 1H, ArH), 7.29 (señal ancha, 1H, ArH), 4.46-4.33 (m, 1H), 3.82-3.76 (m,

1H), 3.63-3.50 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.46 (s ancho, 4H, CH₃) y 1.36 (s ancho, 5H, CH₃).

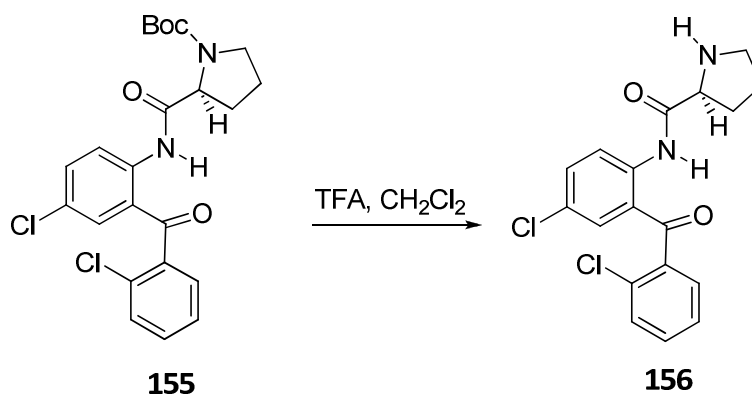
¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 197.83 y 197.64 (CO), 172.96 y 172.51 (HNCO), 155.0 y 154.03 (NCOO), 139.79 y 139.72 (C), 138.11 y 137.91 (C), 135.43 y 135.34 (CH), 133.41 y 133.19 (CH), 131.50 (CH), 130.75 (C), 130.11 (CH), 128.55 (CH), 127.48 y 127.30 (C), 126.88 (CH), 122.86 (C), 122.10 y 121.84 (CH), 80.36 (C), 62.63 y 62.16 (CH), 47.15 y 46.82 (CH₂), 31.50 y 30.50 (CH₂), 28.24 (3×CH₃), 24.41 y 23.84 (CH₂).

EM (ESI-TOF), m/z (%): 465 ([M + H]⁺ + 2, 63), 464 (15), 463 ([M + H]⁺, 100).

EM (ESI TOF), alta resolución calculado para C₂₃H₂₅N₂O₄Cl₂, [(M + H)⁺]: 463.1191, encontrado: 463.1186.

IR (CHCl₃): 3253 (N-H st), 2958, 2926, 1699 (C=O), 1650 (C=O), 1575, 1509, 1381, 1238, 1160 cm⁻¹.

Obtención de la *N*-[4-cloro-2-(2-clorobenzoyl)fenil]-L-prolinamida (156**).**



A una disolución del carbamato **155** (424 mg, 0.91 mmol) en diclorometano (10 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (5 mL) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se concentró la disolución, se disolvió el residuo en diclorometano (5 mL) y se trató con una disolución acuosa de NaOH 5N hasta alcanzar el pH 9-11. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente para obtener la amida **156** (329 mg, 99%) como un sólido en láminas.

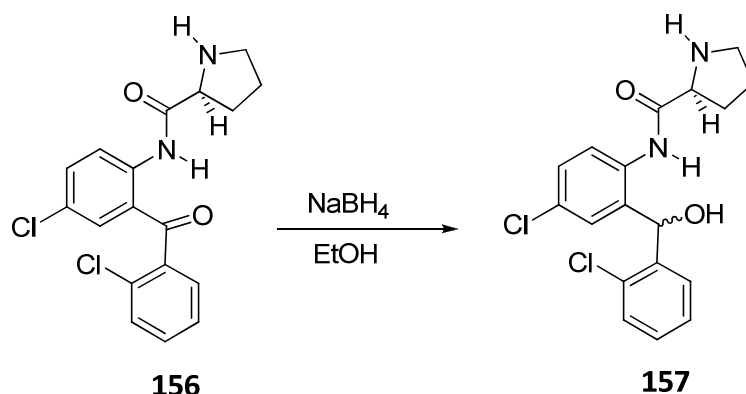
¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 12.48 (s ancho, 1H, HNCO), 8.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H, ArH), 7.51 (dd, J = 9.0 y 2.5 Hz, 1H, ArH), 7.47-7.45 (m, 2H, ArH), 7.40-7.35 (m, 2H, ArH), 7.28 (d ancho, J = 2.5 Hz, 1H, ArH), 3.93 (dd, J = 9.2 y 5.0 Hz, 1H, CH), 3.13 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 2H).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 196.88 (CO), 175.83 (HNCO), 139.13 (C), 138.33 (C), 134.87 (CH), 132.90 (CH), 131.52 (CH), 131.07 (C), 130.19 (CH), 128.93 (CH), 127.22 (CH), 126.84 (CH), 124.19 (C), 122.30 (CH), 61.64 (CH), 47.37 (CH₂), 31.17 (CH₂), 26.16 (CH₂).

EM (IQ), m/z (%): 365 ([M + H]⁺ + 2, 87), 363 ([M + H]⁺, 100).

IR (CHCl₃): 3201 (N-H st), 1688 (C=O), 1657 (C=O), 1564, 1500, 1238 cm⁻¹.

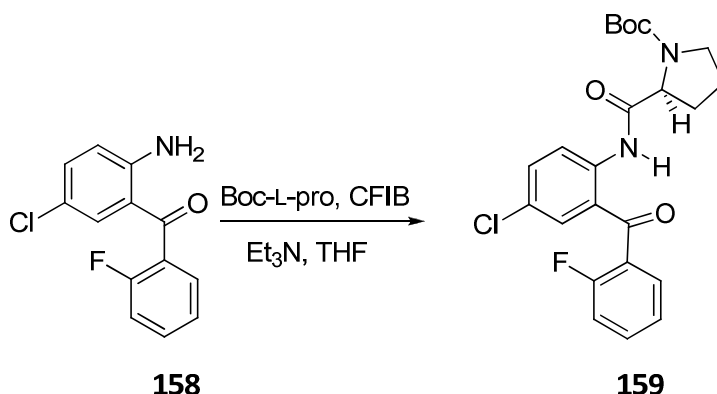
Obtención de la *N*-{4-cloro-2[(2-clorofenil)(hidroxi)metil]-fenil}-L-prolinamida (157**).**



Una disolución de la amida **156** (94 mg, 0.26 mmol) y NaBH₄ (29 mg, 0.78 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo-H₂O y se neutralizó con una disolución acuosa de HCl (10%) y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió con CH₂Cl₂ (10 mL), se lavó con salmuera (3×10mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) para dar lugar a **157** (95 mg, cuant.) como una mezcla de diastereoisómeros en una proporción (50:50).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.5H, ArH) y 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.5H, ArH), 7.58 (dd, *J* = 7.9 y 1.7 Hz, 0.5H, ArH) y 7.52-7.48 (m, 0.5H, ArH), 7.36-7.31 (m, 2H, ArH), 7.26-7.22 (m, 2H, ArH), 7.09-7.08 (m, 0.5H, ArH) y 7.03-7.02 (m, 0.5H, ArH), 6.12 (s, 0.5H) y 6.08 (s, 0.5H), 3.91 (dd, *J* = 8.2 y 5.3 Hz, 1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.98-2.79 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H).

Obtención del (S)-2-([4-cloro-2-(2-fluorobenzoyl)fenil] amino)carbonil) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (159**).**



Una disolución de Boc-L-prolina (103 mg, 0.48 mmol) y Et₃N (0.067 mL, 0.48 mmol) en THF seco (10 mL) bajo Argon a 0 °C se trató con CFIB (0.062 mL, 0.48 mmol). Después de una hora de agitación, se le adicionó una disolución de la aminobenzofenona **158** (100 mg, 0.40 mmol) en THF (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 72 horas se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (10 mL), se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ (3×5 mL) y H₂O (3×5 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 30:70 AcOEt/hex), obteniéndose la amida **159** (180 mg, cuant.) como sólido. **P.f.:** 113-115 °C.

El desdoblamiento y ensanchamiento de algunas señales en los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN indican la existencia de los rotámeros en el carbamato, en una proporción (70:30).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 11.66 (s ancho, 1H, HNCO), 8.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, ArH), 7.60-7.52 (m, 2H, ArH), 7.45 (señal ancha, 2H, ArH), 7.29 (td, *J* = 7.5 y 0.7 Hz, 1H, ArH), 7.18 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, ArH), 4.45 (s ancho, 0.3H) y 4.31 (s ancho, 0.7H), 3.77 (señal ancha, 1H), 3.63-3.49 (m, 1H), 2.31 (señal ancha, 0.6H) y 2.21 (señal ancha, 1.4H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.45 (s ancho, 2.7H, CH₃) y 1.33 (s ancho, 6.3H, CH₃).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 195.48 (CO), 172.85 y 172.59 (HNCO), 160.98 (NCOO), 157.63 (C), 155.02 y 154.07 (C), 139.25 (C), 135.06 (CH), 133.39 (CH), 133.05 (CH), 130.13 (CH), 127.55 y 126.88 (C), 124.46 (CH), 123.93 (C), 122.15 y 121.98 (CH), 116.51 y 116.22 (CH), 80.37 (C), 62.62 y 62.11 (CH), 47.12 and 46.86 (CH₂), 31.46 y 30.37 (CH₂), 28.19 (3×CH₃), 24.41 y 23.88 (CH₂).

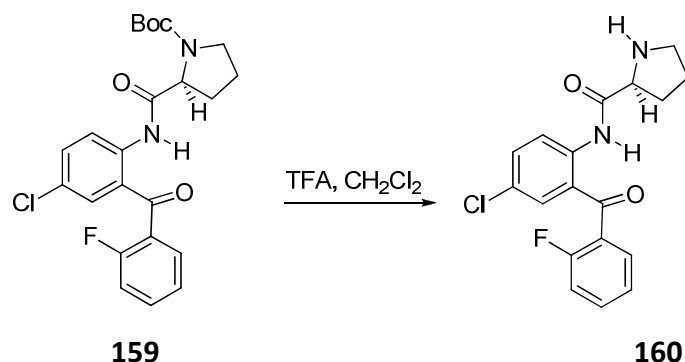
EM (IQ), m/z (%): 449 ([M + H]⁺ + 2, 4), 447 ([M + H]⁺, 10), 347 (100).

EM (IQ), alta resolución calculado para C₂₃H₂₅N₂O₄³⁵ClF, [(M + H)⁺]: 447.1486, encontrado: 447.1468.

IR (CHCl₃): 3271 (N-H st), 1699 (C=O), 1647 (C=O), 1509, 1382, 1240, 1161 cm⁻¹.

[α]_D²⁰ = - 95.5 (c 1, CH₂Cl₂).

Obtención de la *N*-[4-cloro-2-(2-fluorobenzoyl)fenil]-L-prolinamida (**160**).



A una disolución del carbamato **159** (250 mg, 0.56 mmol) en diclorometano (8 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (8 mL) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la disolución, se disolvió el residuo en diclorometano (8 mL) y se trató con una disolución acuosa de NaOH 5N hasta alcanzar el pH 9-11. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente para obtener la amida **160** (193 mg, 88%) como un sólido en láminas. **P.f.:** 94-96 °C.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 12.26 (s ancho, 1H, HNCO), 8.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ArH), 7.59-7.49 (m, 3H, ArH), 7.43-7.42 (m, 1H, ArH), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.17 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, ArH), 3.91 (dd, *J* = 9.1 y 5.1 Hz, 1H), 3.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.25 (s ancho, 1H, NH), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 2H).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 194.41 (CO), 175.54 (HNCO), 159.61 (d, ¹*J*_{C-¹³C} = 253.1 Hz, C), 138.42 (C), 134.38 (CH), 133.48 (d, ³*J*_{C-¹⁹F} = 8.3 Hz, CH), 132.40 (CH), 130.45 (d, ³*J*_{C-¹⁹F} = 2.0 Hz, CH), 127.23 (C), 127.0 (d, ²*J*_{C-¹⁹F} = 14.4 Hz, C), 125.25 (C), 124.34 (d, ⁴*J*_{C-¹⁹F} = 3.4 Hz, CH), 122.29 (CH), 116.37 (d, ²*J*_{C-¹⁹F} = 21.5 Hz, CH), 61.53 (CH), 47.31 (CH₂), 31.04 (CH₂), 26.12 (CH₂).

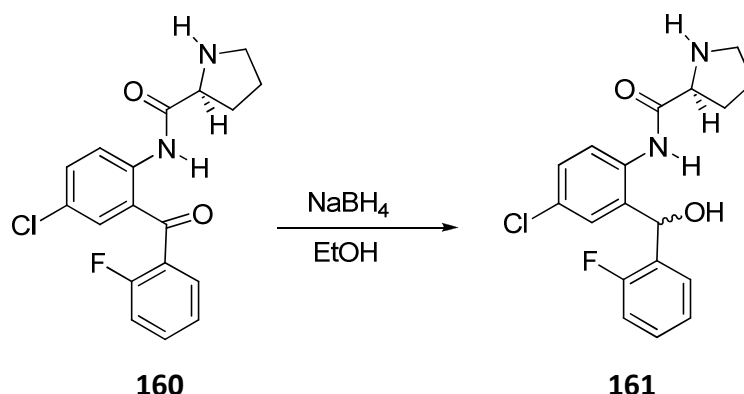
EM (IQ), *m/z* (%): 347 ([M + H]⁺, 100).

EM (IQ), alta resolución calculado para C₁₈H₁₇N₂O₂³⁵ClF, [(M + H)⁺]: 347.0962, encontrado: 347.0951.

EM (IQ), alta resolución calculado para C₁₈H₁₇N₂O₂³⁷ClF, [(M + H)⁺ + 2]: 349.0933, encontrado: 349.0950.

IR (CHCl₃): 3357, 3209 (NHR₂), 1687 (C=O), 1653 (C=O), 1564, 1500, 1274 cm⁻¹.

Obtención de la *N*-{4-cloro-2[(2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-fenil}-L-prolinamida (161**).**



Una disolución de la prolinamida **160** (180 mg, 0.52 mmol) y NaBH₄ (59 mg, 1.56 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo-H₂O, se neutralizó con una disolución acuosa de HCl (10%) y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo con CH₂Cl₂ (10 mL), se lavó con salmuera (3×10mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) para dar lugar a **161** (146 mg, 81%) como una mezcla de diastereoisómeros en una proporción (80:20).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 10.11 (s ancho, 1H, HNCO), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH), 7.44-7.37 (m, 1H, ArH), 7.36-7.32 (m, 1H, ArH), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.08-6.98 (m, 2H, ArH), 6.03 (s ancho, 0.8H) y 5.98 (s ancho, 0.2H), 3.72-3.64 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 2H).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 174.58 y 174.21 (HNCO), 169.45 y 169.11 (C), 159.95 (d, ¹*J*_{C-¹⁹F} = 246.9 Hz, C), 134.75 y 134.63 (C), 133.89 y 133.71 (C), 129.73 (CH), 129.60 (d, ³*J*_{C-¹⁹F} = 8.3 Hz, CH), 128.55 (d, ²*J*_{C-¹⁹F} = 13.1 Hz, C), 128.20 (d, ³*J*_{C-¹⁹F} = 7.3 Hz, CH), 127.90 (d, ⁴*J*_{C-¹⁹F} = 3.0 Hz, CH), 127.64 y 127.46 (CH), 124.19 y 123.90 (CH), 115.26 (d, ²*J*_{C-¹⁹F} = 21.4 Hz, CH), 67.22 y 66.53 (CH), 64.10 y 60.79 (CH), 47.01 (CH₂), 30.66 y 29.56 (CH₂), 25.96 y 24.94 (CH₂).

EM (IQ), m/z (%): 349 ($[M + H]^+$, 55), 348 (M^+ , 6), 331 (74), 313 (30).

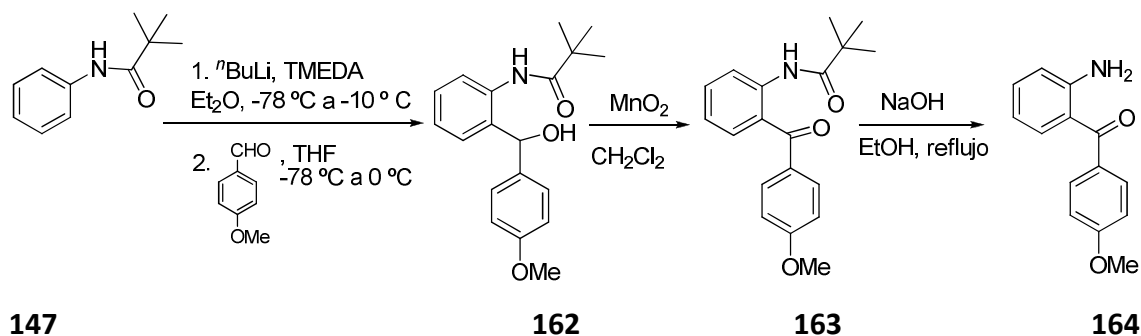
EM (IQ), alta resolución calculado para $C_{18}H_{17}N_2O_2^{35}ClF$, $[(M + H)^+]$: 349.1119, encontrado: 349.1110.

EM (IQ), alta resolución calculado para $C_{18}H_{17}N_2O_2^{37}ClF$, $[(M + H)^+ + 2]$: 351.1090, encontrado: 351.1104.

IR (KBr): 3355 (N-H st), 2973, 2866, 1663 (C=O), 1581, 1518, 1488, 1406 cm^{-1}

Aproximación a la síntesis de la (11a*S*)-5-(4-metoxifenil)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (**121e**).

Obtención de la (2-aminofenil)(4-metoxifenil)metanona (**164**).



A una disolución de la *N*-fenilpivalamida **147** (1 g, 5.64 mmol) en Et₂O seco (30 mL) a - 78 °C se le añadieron TMEDA (2.12 mL, 14.12 mmol) y una disolución de ⁿBuLi en hexano 2.5M (5.6 mL, 14.12 mmol) gota a gota y se dejó calentar hasta que alcanzó - 10 °C, temperatura a la que se agitó durante 2 h. Al cabo de ese tiempo se enfrió a - 78 °C y se le adicionó el *p*-anisaldehído (1.71 mL, 14.12 mmol) disuelto en THF (5 mL) y se dejó agitar a 0 °C. Después de 2 h. se añadió H₂O helada (10 mL), se extrajo con AcOEt (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 30:70 AcOEt/hex), obteniéndose el alcohol **162** (1.595 g, 94%). El compuesto **162** (100 mg, 0.319 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (12 mL) y se le añadió MnO₂ (906 mg, 3.19 mmol) y se dejó agitando a temperatura ambiente. Al cabo de 24 h. se añadió otra porción de MnO₂ (906 mg, 3.19 mmol) y se dejó agitando. Un día más tarde se filtró la suspensión resultante a vacío a través de celita, realizando lavados con CH₂Cl₂ (3×10 mL) y se concentró a sequedad, obteniéndose la cetona **163** (97 mg, 98%) como un aceite.

A una disolución de la cetona **163** (527 mg, 1.70 mmol) en EtOH (30 mL) se le añadió NaOH (836 mg, 20.92 mmol) y se agitó a reflujo. Después de 4.5 h se diluyó en CH₂Cl₂ (15 mL), se lavó con H₂O (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró a gravedad y se evaporó el disolvente. Se purificó mediante una cromatografía en

columna (SiO₂, 30:70 AcOEt/hex). Se obtuvo la aminobenzofenona metoxilada **164** (226 mg, 59%) como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.45 (dd, J = 8.0 y 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.29-7.23 (m, 1H, ArH), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H, ArH), 6.64-6.58 (m, 1H, ArH), 5.86 (s ancho, 2H, NH₂), 3.86 (s, 3H, OMe).

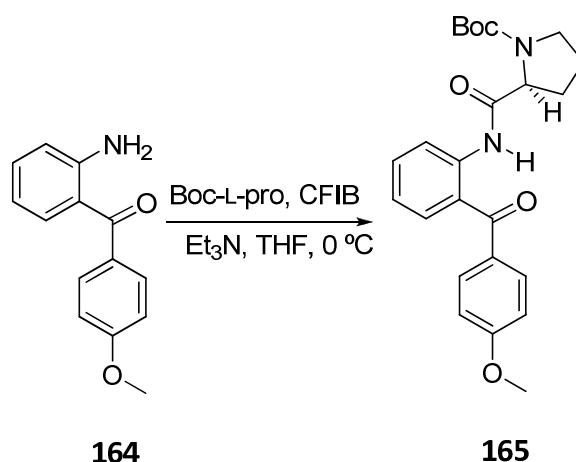
¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 197.70 (CO), 162.21 (C), 150.31 (C), 133.88 (CH), 133.57 (CH), 133.23 (C), 131.65 (2×CH), 118.84 (C), 116.87 (CH), 115.43 (CH), 113.27 (2×CH), 55.33 (OMe).

EM (IE), m/z (%): 227 (M⁺, 67), 226 ([M – H]⁺, 100), 212 ([M – Me]⁺, 35).

EM (IE), alta resolución calculado para C₁₄H₁₃NO₂, [M⁺]: 227.0946, encontrado: 227.0942.

IR (KBr) 1612 (C=O), 1249 cm⁻¹.

Obtención del (S)-2-([2-(4-metoxibenzoil)fenil]amino)carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (165**).**



Una disolución de Boc-L-prolina (191 mg, 0.88 mmol) y Et₃N (0.124 mL, 0.88 mmol) en THF seco (8 mL) bajo Ar a 0 °C, se trató con cloroformiato de isobutilo (0.115 mL, 0.88 mmol). Después de agitar durante 1 h. a esa temperatura se le adicionó una disolución de la aminobenzofenona **164** (168 mg, 0.74 mmol) en THF seco (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (15 mL), se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ (3×10 mL) y H₂O (3×10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente y se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 30:70 EtOAc/hexano) para dar el aceite **165** (277 mg, 88%).

El desdoblamiento y ensanchamiento de algunas señales en los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN indica la existencia de rotámeros en el carbamato, en una proporción (60:40).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 11.07 (s ancho, 0.4H, NH) y 11.00 (s ancho, 0.6H, NH), 8.65-8.56 (m, 1H, ArH), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.55 (señal ancha, 2H, ArH), 7.14-7.09 (m, 1H, ArH), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 4.42-4.34 (señal ancha, 0.4H) y 4.31-4.25 (señal ancha, 0.6H), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 0.6H) y 3.47-3.44 (m, 0.4H), 2.31-2.18 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.42 (s ancho, 3.6H, CH₃) y 1.28 (s ancho, 5.4H, CH₃).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 179.20 (CO), 172.31 y 171.79 (HNCO), 163.22 (C), 154.92 y 154.38 (NCOO), 139.31 (C), 133.37 (CH), 132.72 (CH), 132.52 (2 \times CH), 130.82 (C), 124.51 (C), 122.26 (CH), 121.31 (CH), 113.45 (2 \times CH), 80.25 (C), 62.41 y 61.85 (CH), 55.47 (OMe), 47.05 y 46.86 (CH_2), 31.42 y 30.25 (CH_2), 28.19 (3 \times CH_3), 24.32 y 23.79 (CH_2).

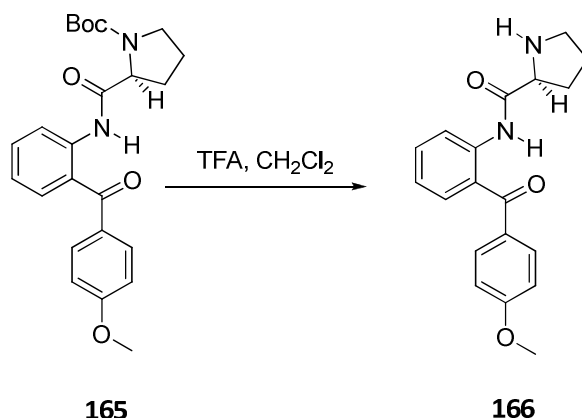
EM (IQ), m/z (%): 425 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 36), 424 (M^+ , 7), 325 (100).

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$, $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 425.2076, encontrado: 425.2079.

IR (CHCl_3) 3317 (N-H st), 1696 (C=O), 1632, 1598, 1514, 1384, 1257, 1161 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -93.6$ (c 1, CH_2Cl_2).

Obtención de la *N*-[2-(4-metoxibenzoil)fenil]-L-prolinamida (166**).**



A una disolución de la prolinamida **165** (132 mg, 0.31 mmol) en diclorometano (6 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (3 mL) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentró a sequedad, se disolvió el residuo en diclorometano (5 mL) y se trató con una disolución acuosa de NaOH 5N hasta alcanzar pH 9-11. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente para obtener el aceite amarillo **166** (101 mg, cuantitativo).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 11.52 (s ancho, 1H, HNCO), 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 3H, CH₂ + NH).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 196.67 (CO), 174.95 (HNCO), 163.35 (C), 138.66 (C), 132.85 (CH), 132.64 (2×CH), 131.99 (CH), 131.01 (C), 126.12 (C), 122.22 (CH), 121.62 (CH), 113.55 (2×CH), 61.50 (CH), 55.52 (OMe), 47.36 (CH₂), 31.03 (CH₂), 26.19 (CH₂).

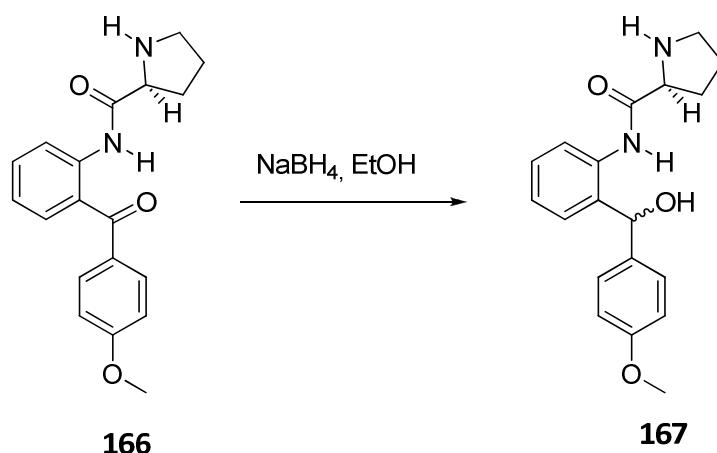
EM (IE), m/z (%): 324 (M^+ , 6), 254 (10), 70 (100).

EM (IE), alta resolución calculado para C₁₉H₂₀N₂O₃, [M^+]: 324.1474, encontrado: 324.1470.

IR (CHCl₃) 3356, 3239, 2869, 1683 (C=O), 1640 (HNC=O), 1597, 1508, 1256 cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{20}$ = + 3.9 (c 1, CH₂Cl₂).

Obtención de la (2S)-N-{2-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]fenil}-L-prolinamida (167).



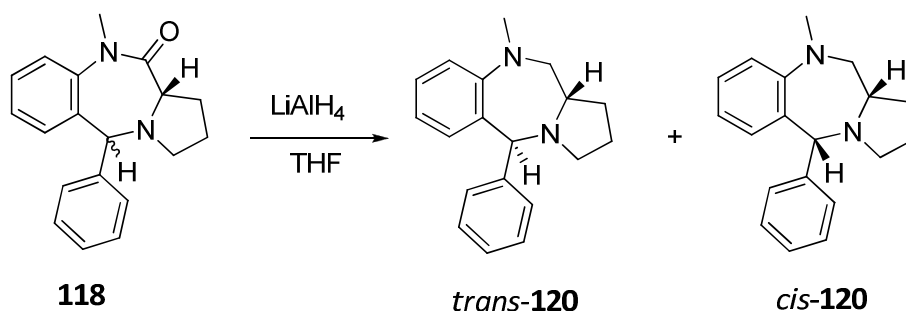
Una disolución de la prolinamida **166** (135 mg, 0.42 mmol) y NaBH₄ (47 mg, 1.25 mmol) en EtOH (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua, se neutralizó con una disolución acuosa de HCl (10%) y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente para obtener el amidoalcohol **167** (136 mg, cuant.) como una mezcla de diastereoisómeros en una proporción de (70:30) después de su purificación (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 10.13 (s ancho, 0.3H, HNCO) y 9.98 (s ancho, 0.7H, HNCO), 8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.3H, ArH) y 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.7H, ArH), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.3H, ArH) y 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.7H, ArH), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.23-7.21 (m, 2H, ArH), 7.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH), 5.83 (s ancho, 0.3H, H₅) y 5.82 (s ancho, 0.7H, H₅), 3.77 (s, 2.1H, OMe) y 3.76 (s, 0.9H, OMe), 3.69 (dd, *J* = 9.2 y 5.3 Hz, 0.3H, H_{11a}) y 3.61 (dd, *J* = 9.1 y 5.2 Hz, 0.7H, H_{11a}), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 174.24 y 173.81 (HNCO), 158.96 y 158.44 (C), 135.98 y 135.74 (C), 133.87 (C), 133.20 y 133.00 (C), 129.42 (CH), 128.12 (CH), 127.91 (2×CH), 124.15 (CH), 122.39 (CH), 113.61 (2×CH), 73.98 y 73.51 (CH), 61.00 (CH), 55.27 (CH₃), 47.60 y 47.10 (CH₂), 30.77 y 29.66 (CH₂), 26.25 y 26.02 (CH₂).

5. Síntesis de 5-fenilpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas

Síntesis de la (11a*S*)-10-metil-5-fenil-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepina (**120**).



A una disolución de la mezcla de diastereoisómeros de la benzodiazepinona **118** (180 mg, 0.616 mmol) en THF (8 mL) se le adicionó LiAlH_4 (200 mg, 5.29 mmol) fraccionadamente y se dejó agitando a la temperatura de reflujo del disolvente (82 °C). Al cabo de 7 h. se enfrió la disolución a 0 °C con un baño de agua-hielo y se adicionó una disolución acuosa saturada de Na_2SO_4 hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno. Se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL) y se evaporó el disolvente.

Para su purificación se empleó una columna cromatográfica (SiO_2 , 50:50 AcOEt/hex) mediante la que se separaron dos fracciones: una fracción más polar con un único isómero (35 mg, 21%), como un aceite y una de menor polaridad con la mezcla de ambos isómeros (58 mg, 36%) en una proporción (30:70) siendo el *cis* el mayoritario.

- Isómero más polar, *cis*-**120**:

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 7.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.17 (td, $J = 8.0$ y 1.5 Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (td, $J = 7.4$ y 0.9 Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 7.5$ y 0.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H, H_5), 3.46 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.89 (s, 3H, NMe), 2.58 (c, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 1H).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 149.53 (C), 142.27 (C), 133.24 (C), 129.22 (CH), 128.79 (2 \times CH), 127.98 (2 \times CH), 127.77 (CH), 126.74 (CH), 120.13 (CH), 115.85 (CH), 66.69 (2 \times CH), 57.18 (CH_2), 50.46 (CH_2), 41.27 (NMe), 28.13 (CH_2), 22.60 (CH_2).

EM (IQ), m/z (%): 279 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), 278 (M^+ , 76).

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2$, ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 279.1861, encontrado: 279.1869.

IR (CHCl_3) 3297, 2927, 1598, 1492, 1452 cm^{-1} .

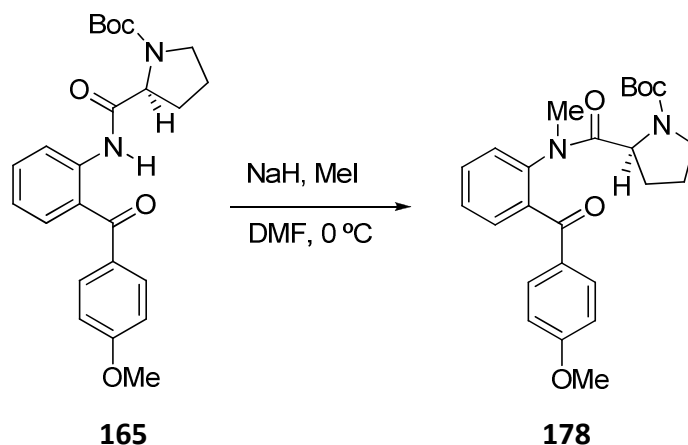
- Mezcla isómeros:

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1.4H, ArH), 7.34-7.31 (m, 2H, ArH), 7.28-7.27 (m, 0.3H, ArH), 7.26-7.25 (m, 0.7H, ArH), 7.23-7.22 (m, 0.3H, ArH), 7.21-7.20 (m, 0.3H, ArH), 7.19-7.15 (m, 0.7H, ArH), 6.89 (dd, $J = 7.7$ y 1.3 Hz, 0.3H, ArH), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.7H, ArH), 6.74 (td, $J = 7.4$ y 1.0 Hz, 1H, ArH), 6.66-6.63 (m, 0.6H, ArH), 6.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.7H, ArH), 5.77 (s, 0.3H, H_5), 5.12 (s, 0.7H, H_5), 3.44 (t, $J = 11.3$ Hz, 0.7H), 3.34-3.30 (m, 0.7H), 2.97-2.94 (m, 1.6H), 2.89 (s, 2.1H, NMe), 2.86-2.82 (m, 0.3H), 2.78 (señal ancha, 0.6H), 2.74 (s, 0.9H, NMe), 2.58 (c, 8.4Hz, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 2.58 (td, $J = 8.4$ y 5.7 Hz, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 1H).

6. Síntesis de las 10-metil-5-aril-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinonas.

Síntesis de la 5-(4-metoxifenil)-10-metil-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (122e).

Obtención del (S)-2-([2-(4-metoxibenzoil)fenil]metilamino)carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (178).



A una disolución de la amida **165** (206 mg, 0.48 mmol) en DMF (15 mL) a 0 °C se le adicionó hidruro sódico (50%) (35 mg, 0.73 mmol) y se agitó. Después de 10 min. se le añadió yoduro de metilo (0.045 mL, 0.73 mmol) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 5.5 h. La mezcla se trató con H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5×5 mL) y salmuera (3×5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y evaporaron a sequedad.

La purificación mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) dio lugar al aceite **178** (212 mg, cuantitativo).

El gran desdoblamiento observado en la señal del N-Me, y en la del α-hidrógeno de la unidad de prolina, indica la presencia de los dos rotámeros de la amida terciaria en una proporción de (70:30), con una desdoblamiento adicional debido a la coexistencia de rotámeros en el carbamato.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.3H, ArH), 7.83-7.81 (m, 0.3H, ArH), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1.4H, ArH), 7.60-7.55 (m, 1H, ArH), 7.54-7.49 (m, 0.4H, ArH), 7.46-7.40 (m, 1.4H, ArH), 7.37-7.32 (m, 1H, ArH), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.2H, ArH), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1.3H, ArH), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.7H, ArH), 4.65 (dd, *J* = 8.6 y 2.5 Hz, 0.15H, CH) y 4.57 (dd, *J* = 8.6 y 2.7 Hz, 0.15H, CH), 4.37 (dd, *J* = 8.1 y 3.7 Hz, 0.2H, CH) y 4.34 (dd, *J* = 8.2 y 3.6 Hz, 0.5H, CH), 3.88 (s, 1.8H, OMe) y 3.85 (s, 1.2H, OMe), 3.60-3.52 (m, 0.7H), 3.47-3.40 (m, 0.3H), 3.38 (s, 0.5H, NMe) y 3.36 (s, 0.4H, NMe), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.08 (s, 2.1H, NMe), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.54 (s, 1.5H, CH₃), 1.46 (s, 4.5H, CH₃) y 1.41 (s, 3H, CH₃).

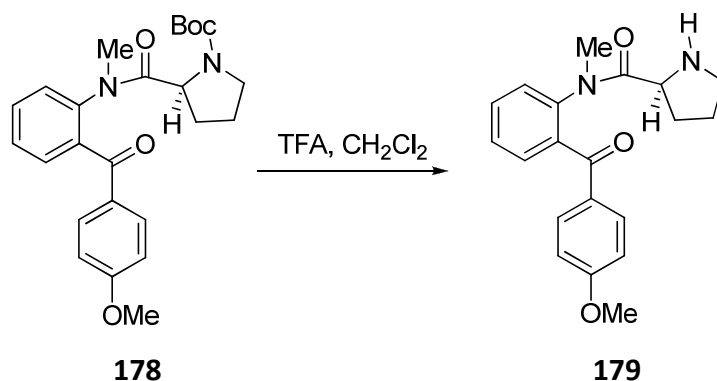
¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 194.83, 193.57 y 193.09 (CO), 172.94, 172.22, 172.09 y 171.87 (NCO), 163.91, 163.69 y 163.54 (NCOO), 154.27, 153.89 y 153.62 (C), 142.28, 142.19 y 142.0 (C), 138.0, 137.56 y 136.85 (C), 132.62 y 132.53 (2×CH), 131.48 y 131.27 (CH), 131.05, 130.30 y 130.18 (CH), 129.63 y 129.52 (C), 129.31, 128.96, 128.76 y 128.41 (CH), 127.18, 126.99, 126.67 y 126.45 (CH), 113.81, 113.77, 113.50 y 113.43 (2×CH), 79.81, 79.28 y 78.98 (C), 56.94, 56.65 y 56.51 (CH), 55.50 y 55.42 (OMe), 47.17, 46.49 y 46.28 (CH₂), 39.01, 38.00 y 36.39 (NMe), 30.65 y 29.87 (CH₂), 28.72, 28.50 y 28.39, (3×CH₃), 24.15, 23.64, 23.19 y 22.85 (CH₂).

EM (IE), *m/z* (%): 438 (M⁺, 1).

EM (IE), alta resolución calculado para C₂₅H₃₀N₂O₅, [M⁺]: 438.2155, encontrado: 438.2154.

IR (CHCl₃) 2875 (C-H st), 1694 (C=O), 1668 (C=O), 1598 (C=O), 1397, 1258 cm⁻¹.

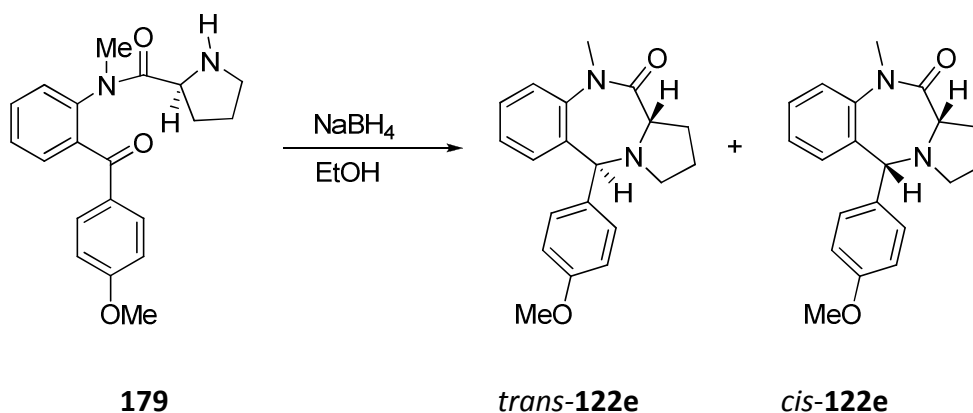
Obtención de la (S)-N-[2-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-metil-L-prolinamida (179).



A una disolución del carbamato **178** (212 mg, 0.48 mmol) en diclorometano (8 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (3 mL) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La disolución se concentró a sequedad, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL) y se trató con una disolución acuosa de NaOH 5N hasta que se alcanzó pH 9-11. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad para obtener el aceite **179** (163 mg, cuantitativo). Debido a su alta inestabilidad se empleó en el siguiente paso de las síntesis sin purificar ni caracterizar

EM (IQ), m/z (%): 339 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 4), 338 (M^+ , 7), 323 ($[\text{M} - \text{CH}_3]^+$, 100).

Obtención de la (5*R, 11*aS**)- y la (5*S**, 11*aS**)-5-(4-metoxifenil)-10-metil-1,2,3,5,10,11*a*-hexahidro-11*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (122*e*).**



Se añadió NaBH₄ (55 mg, 1.44 mmol) fraccionadamente a una disolución de la amida **179** (163 mg, 0.48 mmol) en EtOH (20 mL). Después de 10 min. de agitación a temperatura ambiente, se enfrió la disolución a 0 °C en un baño de hielo-H₂O, se le añadió una disolución acuosa de HCl (10%) hasta pH = 6 y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) se lavó con agua (3×10 mL) y salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

La cromatografía en columna del crudo de reacción (SiO₂, 97:3 CH₂Cl₂/MeOH) dio lugar a la mezcla de diastereoisómeros *trans* y *cis* en una proporción *trans/cis* (80:20), como un sólido amorfo **122e** (106 mg, 68%): 1% ee.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm) 7.34-7.26 (m, 2.6H, ArH), 7.23 (td, *J* = 7.4 y 1.2 Hz, 0.2H, ArH), 7.18 (d ancho, *J* = 7.9 Hz, 1.2H, ArH), 7.16 (señal ancha, 0.2H, ArH), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.2H, ArH), 7.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1.6H, ArH), 6.78-6.76 (m, 0.2H, ArH), 6.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.8H, ArH), 4.96 (s, 0.2H, H₅) y 4.48 (s, 0.8H, H₅), 3.84 (s, 2.4H, OMe) y 3.74 (s, 0.6H, OMe), 3.70 (d, *J* = 5.9 Hz, 0.8H, H_{11a}), 3.50 (s, 2.4H, NMe), 3.18 (td, *J* = 8.0 y 2.0 Hz, 0.2H), 3.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 0.2H, H_{11a}), 2.92 (td, *J* = 8.7 y 1.9 Hz, 0.8H), 2.85 (s, 0.6H, NMe), 2.69 (c, *J* = 8.1 Hz, 0.2H), 2.50-2.45 (m, 0.2H), 2.44-2.40 (m, 0.8H), 2.32 (c, *J* = 8.7 Hz, 0.8H), 2.08-2.03 (m, 0.8H), 2.02-1.97 (m, 0.2H), 1.85-1.77 (m, 1.6H), 1.74-1.68 (m, 0.4H).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 170.34 y 169.82 (CO), 159.03 y 158.16 (C), 143.14 y 141.92 (C), 136.55 y 135.25 (C), 132.01 y 131.63 (C), 130.54 y 129.67 (2×CH), 128.51 y 128.29 (CH), 128.13 y 127.22 (CH), 125.87 y 125.61 (CH), 123.80 y 121.30 (CH), 113.79 y 113.30 (2×CH), 67.81 y 65.53 (C₅), 61.29 y 59.98 (C_{11a}), 55.24 (OMe), 54.03 y 52.11 (C₃), 34.88 y 34.46 (NMe), 25.27 y 24.31 (C₁), 22.43 y 22.58 (C₂).

EM (IE), m/z (%): 322 (67), 293 (27), 253 (73).

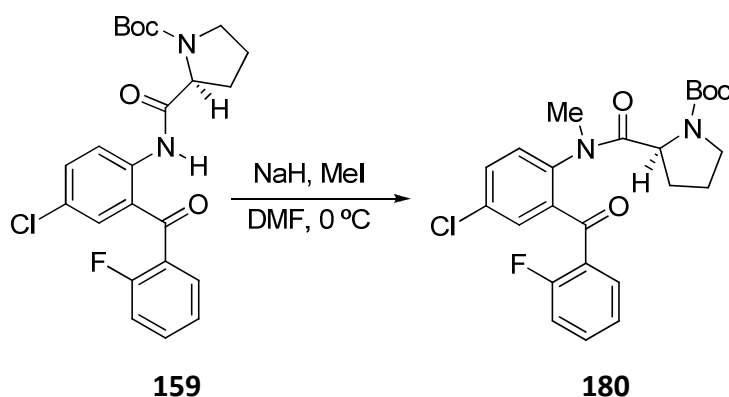
EM (IE), alta resolución calculado para C₂₀H₂₂N₂O₂, [M⁺]: 322.1681, encontrado: 322.1677.

IR (CHCl₃) 2953, 1665 (C=O), 1599, 1511, 1456, 1377, 1248 cm⁻¹.

[α]_D²⁰ = + 2.9 (c 1, CH₂Cl₂).

Síntesis de la 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-10-metil-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (**122d**)

Obtención del (S)-2-([4-cloro-2-(2-fluorobenzoyl)fenil]metilamino)carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**180**).



Se añadió hidruro sódico (50%) (24 mg, 0.50 mmol) a una disolución de la amida **159** (150 mg, 0.34 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C. Después de 10 min. de agitación se adicionó yoduro de metilo (0.031 mL, 0.50 mmol) y se dejó a temperatura ambiente durante 2 h. Se trató la mezcla con H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5×5 mL) y salmuera (2×5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

La purificación mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 97:3 CH₂Cl₂/MeOH) dio lugar al aceite **180** (115 mg, 75%).

El gran desdoblamiento observado en la señal del N-Me, y en la del α-hidrógeno de la unidad de prolina, indica la presencia de los dos rotámeros de la amida terciaria en una proporción de (70:30), con una desdoblamiento adicional debido a la coexistencia con los rotámeros del carbamato.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.7H, ArH), 7.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1.3H, ArH), 7.62-7.46 (m, 2H, ArH), 7.40 (señal ancha, 1H, ArH), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.22-7.13 (m, 1H, ArH), 4.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.15H) y 4.59 (d, *J* = 6.1 Hz, 0.15H), 4.31 (dd, *J* = 7.6 y 4.5 Hz, 0.15H) y 4.27 (dd, *J* = 8.1 y 4.2 Hz, 0.55H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.41 (s, 0.9H, NMe), 3.32 (m, 1H), 3.12 (s, 0.4H, NMe) y 3.08 (s, 1.7H, NMe), 2.08-1.99 (m, 1H),

1.98-1.92 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.53 (s, 1.3H, CH₃), 1.46 (s, 5.1H, CH₃), 1.41 (s, 1.3H, CH₃) y 1.39 (s, 1.3H, CH₃).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 190.76 y 190.48 (CO), 172.88 y 172.19 (NCO), 162.40 (NCOO), 160.9 (d, $^1J_{C-^{19}F}$ = 255.5 Hz, C), 154.21 (C), 140.12 (d, $^2J_{C-^{19}F}$ = 17.3 Hz, C), 138.36 y 138.03 (C), 135.12 (d, $^3J_{C-^{19}F}$ = 8.9 Hz, CH), 133.51 (C), 132.7 (d, $^3J_{C-^{19}F}$ = 10.4 Hz, CH), 132.09 (d, $^4J_{C-^{19}F}$ = 4.8 Hz, CH), 131.32 (CH), 129.49 y 129.26 (CH), 124.74 y 124.11 (CH), 116.70 (d, $^2J_{C-^{19}F}$ = 22.0 Hz, CH), 79.89, 79.37, 79.32 y 79.08 (C), 56.94, 56.74, 56.62 y 56.46 (CH), 47.09, 46.53 y 46.29 (CH₂), 38.62, 38.55, 37.68 y 36.35 (NMe), 29.70 y 29.56 (CH₂), 28.67, 28.44, 28.34 y 28.26 (3×CH₃), 24.21, 23.91, 23.20 y 23.07 (CH₂).

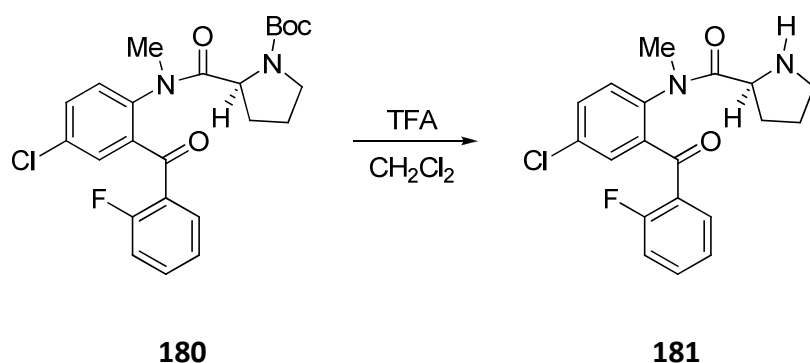
EM (IQ) (m/z): 463 ([M + H]⁺ + 2, 6), 461 ([M + H]⁺, 19), 460 (4), 361 (100).

EM (ESI-TOF), alta resolución calculado para C₂₄H₂₇N₂O₄³⁵ClF, [(M + H)⁺]: 461.1643, encontrado: 461.1637.

IR (neta) 2976, 1675 (C=O), 1609 (C=O), 1481, 1399, 1296, 1164 cm⁻¹.

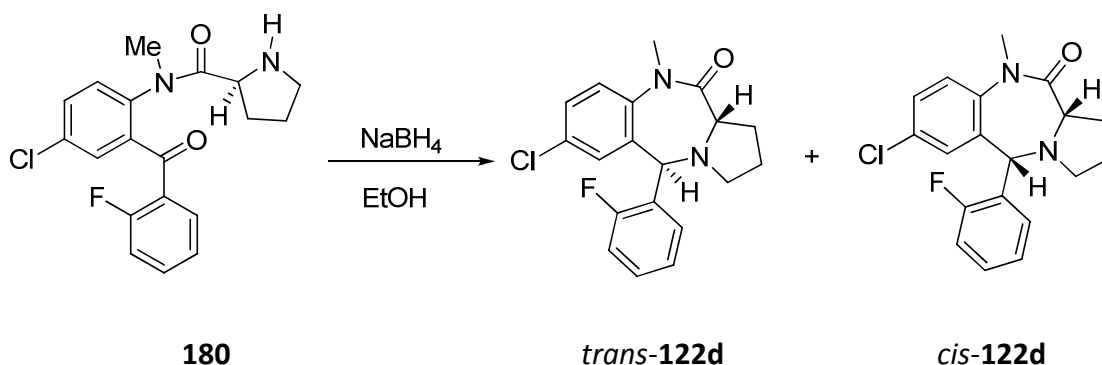
[α]_D²⁰ = + 4.2 (c 1, CH₂Cl₂), ee > 99%.

Obtención de la (S)-N-metil-N-[4-cloro-2-(2-fluorobenzoyl)fenil]-L-prolinamida (181).



A una disolución del carbamato **180** (191 mg, 0.41 mmol) en diclorometano (10 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (4 mL) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en diclorometano (5 mL) y se trató con una disolución acuosa de NaOH 5N hasta alcanzar pH 9-11. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente para obtener el aceite **181** (149 mg, cuant.). Debido a su alta inestabilidad, se utilizó en el siguiente paso de la síntesis sin purificar ni caracterizar.

Obtención de la (5*S**, 11*aS**)- y la (5*R**, 11*aS**)-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-10-metil-1,2,3,5,10,11*a*-hexahidro-11*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (**122d**).



Se añadió NaBH₄ (62 mg, 1.66 mmol) fraccionadamente a una disolución de la prolinamida **180** (149 mg, 0.41 mmol) en EtOH (10 mL). Después de 10 min. en agitación a temperatura ambiente, la disolución resultante se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-H₂O, se añadió una disolución acuosa de HCl (10%) hasta alcanzar pH = 6 y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió con CH₂Cl₂ (10 mL), se extrajo con salmuera (3×5 mL) y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Para su purificación se empleó una columna cromatográfica (SiO₂, 97:3 CH₂Cl₂/MeOH) que dio una mezcla de los diastereoisómeros de **122d** (76 mg, 53%) en una proporción de (30:70), como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.80 (señal ancha, 0.3H, ArH), 7.53 (td, *J* = 7.8 y 1.8 Hz, 0.7H, ArH), 7.46-7.45 (m, 0.7H, ArH), 7.40-7.30 (m, 0.3H, ArH), 7.28-7.26 (m, 1.7H, ArH), 7.17-7.09 (m, 1.3H, ArH), 7.07-7.05 (m, 0.3H, ArH), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.7H, ArH), 6.90-6.86 (m, 0.7H, ArH), 6.56 (s ancho, 0.3H, ArH), 5.27 (s, 0.7H, H₅) y 4.86 (s, 0.3H, H₅), 3.68 (d, *J* = 6.7 Hz, 0.3H, H_{11a}), 3.47 (s, 0.9H, NMe), 3.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 0.7H, H_{11a}), 3.14 (td, *J* = 7.7 y 2.2 Hz, 0.7H), 2.97 (s, 2.1H, NMe), 2.73 (c, *J* = 8.0 Hz, 0.7H), 2.57-2.51 (m, 0.7H), 2.43-2.39 (m, 0.3H), 2.32 (c, *J* = 8.8 Hz, 0.3H), 2.08-2.03 (m, 0.6H), 2.0-1.93 (m, 0.7H), 1.85-1.76 (m, 2H).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 170.12 y 169.89 (CO), 160.47 (d, $^1J_{\text{C}-^{19}\text{F}} = 247.2$ Hz, C) y 159.73 (d, $^1J_{\text{C}-^{19}\text{F}} = 246.2$ Hz, C), 141.90 y 140.13 (C), 136.72 y 135.64 (C), 131.20 (d, $^2J_{\text{C}-^{19}\text{F}} = 19.7$ Hz, C), 130.17 y 130.07 (C), 130.62 y 129.94 (CH), 129.34 (d, $^3J_{\text{C}-^{19}\text{F}} = 8.0$ Hz, CH) y 128.55 (d, $^3J_{\text{C}-^{19}\text{F}} = 8.5$ Hz, CH), 128.44 (d, $^4J_{\text{C}-^{19}\text{F}} = 3.1$ Hz, CH) y 128.41 (d, $^4J_{\text{C}-^{19}\text{F}} = 3.1$ Hz, CH), 128.29 y 127.71 (CH), 124.74 y 124.37 (CH), 123.94 y 122.84 (CH), 115.6 (d, $^2J_{\text{C}-^{19}\text{F}} = 21.7$ Hz, CH) y 115.06 (d, $^2J_{\text{C}-^{19}\text{F}} = 21.4$ Hz, CH), 63.18 y 61.27 (CH), 59.80 y 58.05 (CH), 54.23 y 52.96 (CH_2), 34.87 y 34.67 (NMe), 25.37 y 24.22 (CH_2), 23.27 y 23.10 (CH_2).

EM (ESI TOF), m/z (%): 347 ($[\text{M} + \text{H}]^+ + 2$, 35), 346 (26), 345 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

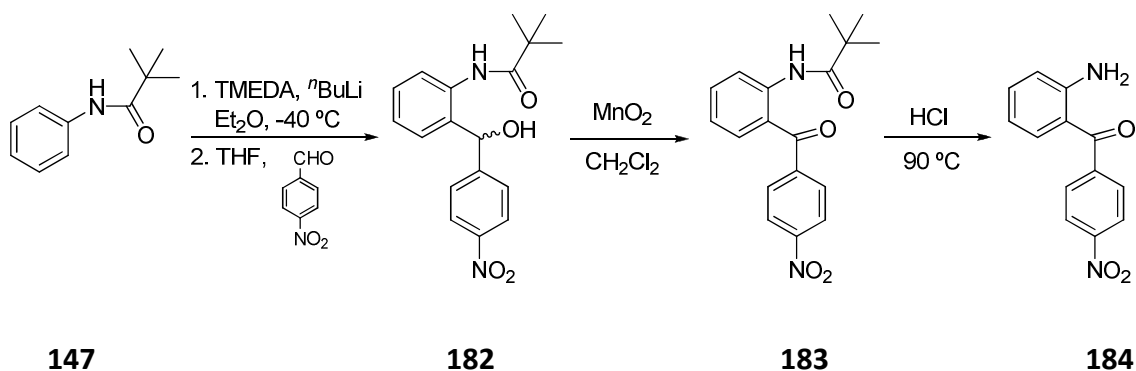
EM (ESI), alta resolución calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{ClF}$, $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 345.1170, encontrado: 345.1164.

IR (CHCl_3) 2956 y 2926 (C-H st), 1673 (C=O), 1486 y 1454, 1120 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.0$ (c 1, CH_2Cl_2), ee = 4%.

Aproximación a la síntesis de la 10-metil-5-(4-nitrofenil)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (**122f**).

Obtención de la (2-aminofenil)(4-nitrofenil)metanona (184**).**



A una disolución de la 2,2-dimetil-N-fenilpropanamida **147** (1.33 g, 7.50 mmol) en Et₂O seco (40 mL) a -78 °C, se le añadieron TMEDA (2.83 mL, 18.7 mmol) y una disolución de ⁿBuLi en hexano (2.5 M) (7.5 mL, 18.7 mmol) gota a gota y se dejó calentar la mezcla hasta que alcanzó -10 °C, temperatura a la que se mantuvo agitando durante 2 h. Al cabo de ese tiempo se enfrió a -78 °C, se le adicionó 4-nitrobenzaldehído (2.83 g, 18.7 mmol) disuelto en THF (40 mL) y se dejó agitar a 0 °C durante 2 h. A la mezcla resultante se le añadió H₂O helada (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró, se evaporó el disolvente y se secó a vacío. Su purificación mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 30:70 AcOEt/hex), dio lugar al compuesto **182** (1.45 g, 59%).

El nitroalcohol **182** (341 mg, 1.04 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (30 mL), se le añadió MnO₂ (2.95 g, 10.38 mmol) y se dejó agitando a temperatura ambiente. Al cabo de 24 h. se añadió otra porción de MnO₂ (2.95 g, 10.38 mmol) y se dejó agitando. Un día más tarde se filtró la suspensión resultante a vacío a través de celita, realizando lavados con CH₂Cl₂ (2×10 mL) y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto **183** (318 mg, 94%) como un aceite.

La cetona **183** (318 mg, 0.97 mmol) se disolvió en HCl (30 mL) y EtOH (8 mL) y se agitó a 95 °C. Después de 16 h. se enfrió a 0 °C, se adicionó H₂O (10 mL), NH₄OH (10

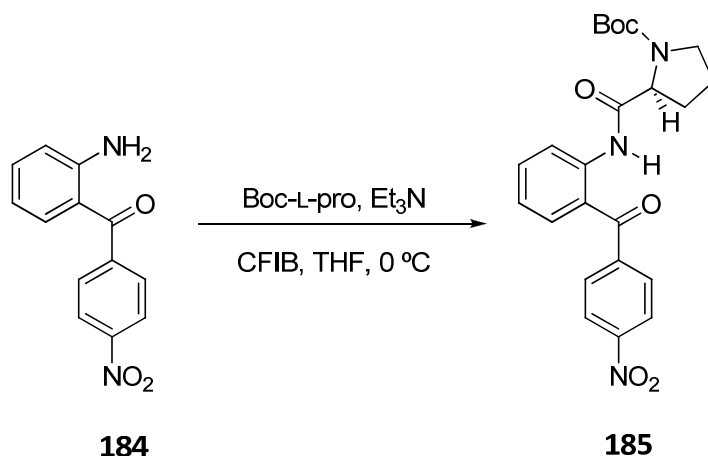
mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 (anh), se filtró a gravedad y se evaporó el disolvente.

El crudo de reacción se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO_2 , 30:70 AcOEt/hex) obteniéndose la aminobenzofenona **184** (66 mg, 28%) como un sólido amorfo.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.60 (dd, $J = 8.4$ y 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.64-7.63 (m, 1H, ArH), 7.62-7.61 (m, 1H, ArH), 7.56 (dd, $J = 7.8$ y 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.54-7.50 (m, 1H, ArH), 7.07 (dt, $J = 7.6$ y 1.1 Hz, 1H, ArH), 6.69-6.68 (m, 1H, ArH), 6.67-6.66 (m, 1H, ArH), 4.20 (s ancho, 2H, NH_2).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 197.44 (CO), 151.08 (C), 140.09 (C), 133.08 (CH), 133.04 (2×CH), 132.70 (CH), 128.20 (C), 124.71 (CH), 121.50 (CH), 113.55 (2×CH).

Obtención del (2S)-2-([2-(4-nitrobenzoyl)fenil]amino)carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (185**).**



Una disolución de Boc-L-prolina (50 mg, 0.23 mmol) y Et₃N (0.03 mL, 0.23 mmol) en THF seco (4 mL) bajo Ar a 0 °C se trató con cloroformiato de isobutilo (0.032 mL, 0.23 mmol). Después de mantener la agitación durante 1 h. a esa temperatura, se le adicionó una disolución de la nitroaminobenzofenona **184** (47 mg, 0.19 mmol) en THF seco (5 mL), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 72 h. y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (15 mL), se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ (3×10 mL) y H₂O (3×10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 1:1 EtOAc/hexano) para dar el aceite **185** (85 mg, cuantitativo).

El desdoblamiento y ensanchamiento de algunas señales en los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN indican la presencia de los rotámeros del carbamato en una proporción (35:65).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 11.02 (s ancho, 1H, HNCO), 8.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH), 7.75 (señal ancha, 1H, ArH), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 4.30 (dd, *J* = 8.5 y 2.8 Hz, 0.35H, CH) y 4.20 (dd, *J* = 8.5 y 3.6 Hz, 0.65H, CH), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H, CH₂), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 2H, CH₂), 1.42 (s ancho, 3.15H, CH₃) y 1.37 (s ancho, 5.85H, CH₃).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 198.16 (CO), 177.87 (HNCO), 153.75 y 153.44 (NCOO), 142.69 (C), 140.48 (C), 133.75 (CH), 133.20 (CH), 132.67 (C), 131.55 (2 \times CH), 123.61 (C), 121.76 (CH), 121.34 (CH), 117.40 (2 \times CH), 79.76 y 79.58 (C), 71.43 y 70.85 (CH), 46.40 y 46.19 (CH_2), 30.82 y 29.90 (CH_2), 28.30 y 28.20 (3 \times CH_3), 24.15 y 23.47 (CH_2).

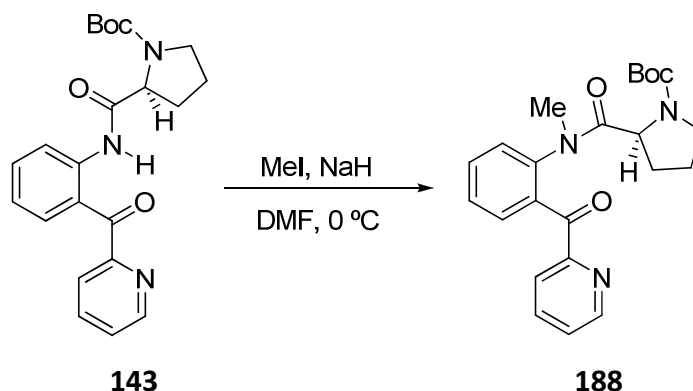
EM (IE), m/z (%): 439 (M^+ , 1), 346 (26), 396 ($[\text{M} - \text{NO}_2]^+$, 73), 339 ($[\text{M} - \text{Boc}]^+$, 100).

EM (IE), alta resolución calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$, $[\text{M}^+]$: 439.1743, encontrado: 439.1749.

IR (KBr) 3299, 2958, 1747 (C=O), 1670 (C=O), 1595, 1537, 1319, 1221 cm^{-1} .

Síntesis de la 10-metil-5-piridin-2-il-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (**122a**).

Obtención de (S)-2-({metil[2-(piridin-2-ilcarbonyl)fenil]amino}carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**188**).



Se adicionó hidruro sódico (60%) (37 mg, 0.94 mmol) sobre una disolución de la amida **143** (247 mg, 0.62 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C. Después de 10 min. se añadió yoduro de metilo (0.058 mL, 0.94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se trató con H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad.

Se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 97:3 CH₂Cl₂/MeOH) obteniéndose la amida **188** (243 mg, 95%) como un aceite.

El gran desdoblamiento observado en la señal del N-Me, y en la del α-hidrógeno de la unidad de prolina, es indicativo de la presencia de los dos rotámeros de la amida terciaria en una proporción de (80:20), con un desdoblamiento adicional debido a la coexistencia con los rotámeros del carbamato)

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.68-8.67 (m, 0.2H, ArH) y 8.64-8.63 (m, 0.8H, ArH), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.95-7.91 (m, 1H, ArH), 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.60-7.56 (m, 1H, ArH), 7.52-7.48 (m, 2H, ArH), 7.46-7.41 (m, 1H, ArH), 4.62 (dd, *J* = 8.5 y 2.4 Hz, 0.1H) y 4.55 (dd, *J* = 8.5 y 3.3 Hz, 0.1H), 4.34 (dd, *J* = 8.2 y 4.5 Hz, 0.8H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.41 (s, 0.6H, NMe), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.15 (s, 0.8H, NMe) y 3.11 (s, 1.6H,

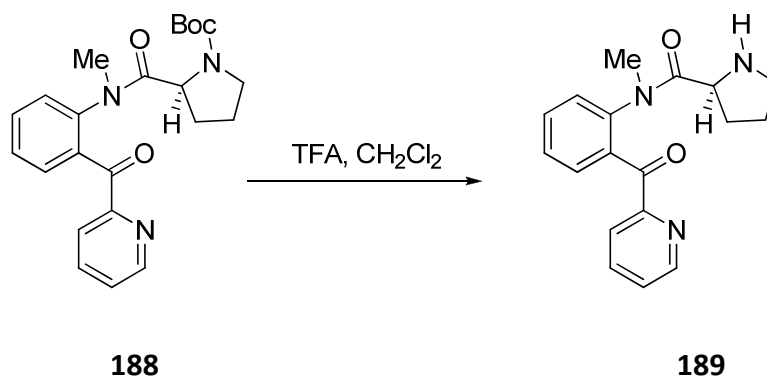
NMe), 2.29-2.25 (m, 0.2H) y 2.02-1.94 (m, 0.8H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.53 (s, 2.4H, CH₃), 1.45 (s, 4.8H, CH₃), 1.40 (s, 0.9H, CH₃) y 1.39 (s, 0.9H, CH₃).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 194.52, 193.84 y 193.41 (CO), 172.90, 172.17 y 171.64 (NCO), 162.36 (NCOO), 154.09, 153.91, 153.82 y 153.47 (C), 148.82, 148.73 y 147.71 (CH), 142.56, 142.19 y 141.48 (C), 137.15, 137.04, 136.66 y 136.57 (CH), 135.75, 135.55 y 135.42 (C), 132.16, 132.07, 131.98 y 131.80 (CH), 130.77, 130.63, 130.13 y 129.84 (CH), 127.64, 127.17, 126.89 y 126.86 (2×CH), 126.41, 126.31, 126.20 y 126.08 (CH), 124.68, 124.57, 124.19 y 123.93 (CH), 79.69, 79.25, 79.13 y 78.85 (C), 57.19, 56.91, 56.70 y 56.58 (CH), 47.07, 46.62, 46.41 y 46.21 (CH₂), 38.50, 38.19, 38.00 y 37.86 (NMe), 31.25, 30.41, 29.91 y 29.57 (CH₂), 28.63, 28.4, 28.32 y 28.23 (3×CH₃), 24.17, 23.77, 23.24 y 23.02 (CH₂).

EM (ESI TOF), m/z (%): 410 ([M + H]⁺, 100).

EM (ESI TOF), alta resolución calculado para C₂₂H₂₈N₃O₄, [(M + H)⁺]: 410.2080, encontrado: 410.2074.

Obtención de la *N*-metil-*N*-[2-(piridin-2-ilcarbonil)fenil]-L-prolinamida (189**).**



A una disolución de la amida **188** (250 mg, 0.61 mmol) en diclorometano (8 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (3 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Al cabo de ese tiempo, se evaporó a sequedad, se disolvió el residuo en diclorometano y se trató con una disolución acuosa de NaOH 5N hasta pH 9-11. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente para obtener el aceite **189** (188 mg, cuant.).

El desdoblamiento y ensanchamiento de algunas señales en los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN indica la existencia de rotámeros en la amida terciaria en una proporción (70:30).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.61 (d, *J* = 4.7 Hz, 0.7H, ArH) y 8.47 (d, *J* = 4.9 Hz, 0.3H, ArH), 7.88-7.87 (m, 1.4H, ArH), 7.62 (td, *J* = 7.7 y 1.5 Hz, 0.3H, ArH), 7.55 (dd, *J* = 8.0 y 1.5 Hz, 0.3H, ArH), 7.39-7.34 (m, 1H, ArH), 7.32-7.30 (m, 0.7H, ArH) y 7.21-7.20 (m, 0.3H, ArH), 7.18-7.15 (m, 0.7H, ArH) y 7.08-7.02 (m, 0.3H, ArH), 6.93 (dd, *J* = 6.1 y 1.9 Hz, 0.7H, ArH) y 6.90 (dd, *J* = 6.1 y 2.4 Hz, 0.3H, ArH), 6.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.03 (s ancho, 1H, NH), 4.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.3H) y 3.8 (dd, *J* = 6.5 y 1.9 Hz, 0.7H), 3.49 (s, 0.9H, NMe) y 3.45 (s, 2.1H, NMe), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 0.7H) y 2.32-2.28 (0.3H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 174.62 y 171.82 (CO), 162.15 y 159.72 (NCO), 147.88 y 146.28 (CH), 142.70 (C), 140.23 (C), 138.77 y 137.85 (C), 137.62 y 136.89 (CH), 137.30 y 128.52 (CH), 128.32 y 125.98 (CH), 124.88 (CH), 124.47 y 122.69 (CH), 123.71 y 122.45 (CH), 123.20 y 122.20 (CH), 58.20 y 57.37 (CH), 45.47 y 44.26 (CH_2), 36.54 y 36.29 (NMe), 26.46 y 25.26 (CH_2), 25.51 y 24.25 (CH_2).

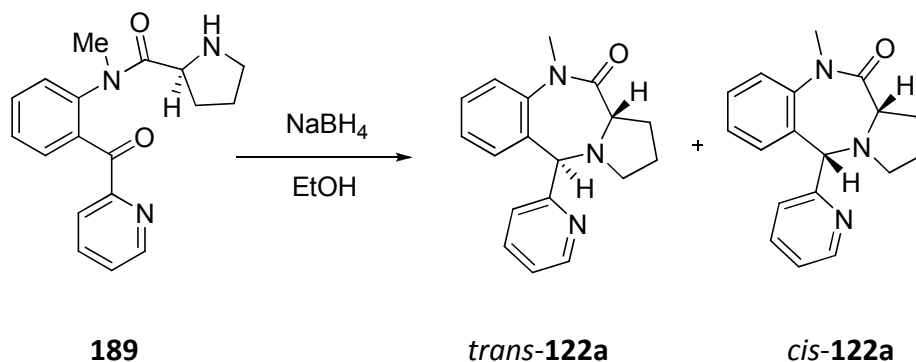
EM (IQ), m/z (%): 310 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 2), 309 (M^+ , 13), 308 (72).

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, $[\text{M}^+]$: 309.1477, encontrado: 309.1481.

IR (CHCl_3) 3361 (N-H st), 1669 (C=O), 1599, 1384, 1133 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 6.2$ (c 1, CH_2Cl_2).

Obtención de la (5*S, 11*aS**)- (5*R**, 11*aS**)-y 10-metil-5-(piridin-2-il)-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (122a).**



Se adicionó NaBH₄ (54 mg, 1.45 mmol) fraccionadamente a una disolución de la prolinamida **189** (150 mg, 0.48 mmol) en EtOH (8 mL). Después de 40 min. a temperatura ambiente, se enfrió la disolución resultante a 0 °C en un baño de hielo-H₂O, se adicionó una disolución acuosa de HCl (10%) hasta alcanzar el pH = 6 y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió con CH₂Cl₂ (10 mL) y se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente obteniéndose una mezcla de diastereoisómeros en una proporción (90:10).

La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) dio lugar a los dos diastereoisómeros de **122a**: *trans* (118 mg, 83%) y *cis* (14 mg, 10%) como dos sólidos.

(*Trans*-**122a**): P.f.: 150-153 °C.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.62 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H_{6'}), 7.80 (td, *J* = 7.8 y 1.4 Hz, 1H, H_{4'}), 7.73-7.71 (m, 1H, H_{5'}), 7.30-7.26 (m, 2H, H₆, H₇), 7.19 (dd, *J* = 7.8 y 0.9 Hz, 1H, H_{3'}), 7.01 (td, *J* = 7.6 y 0.9 Hz, 1H, H₈), 6.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₉), 4.74 (s, 1H, H₅), 3.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{11a}), 3.50 (s, 3H, NMe), 2.91 (td, *J* = 8.7 y 2.1 Hz, 1H, H_{3β}), 2.46-2.38 (m, 2H, H₁, H_{3α}), 2.12-2.05 (m, 1H, H_{2α}), 1.92-1.77 (m, 2H, H₁, H_{2β}).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 169.88 (CO), 159.94 (C_{2'}), 149.46 (C_{6'}), 143.36 (C_{9a}), 136.56 (C_{4'}), 135.14 (C_{5a}), 128.30 (C₆), 127.80 (C₉), 125.59 (C₈), 123.30 (C_{3'}), 122.52 (C₇), 121.42 (C_{5'}), 67.78 (C₅), 61.28 (C_{11a}), 51.78 (C₃), 34.88 (NMe), 24.00 (C₁), 23.40 (C₂).

EM (IE), m/z (%): 293 (M⁺, 89).

EM (IE), alta resolución calculado para C₁₈H₁₉N₃O, [M⁺]: 293.1528, encontrado: 293.1528.

$[\alpha]_D^{20} = -0.4$ (c 1, CH₂Cl₂), ee = 11 %.

(*Cis*-**122a**): 12% ee.

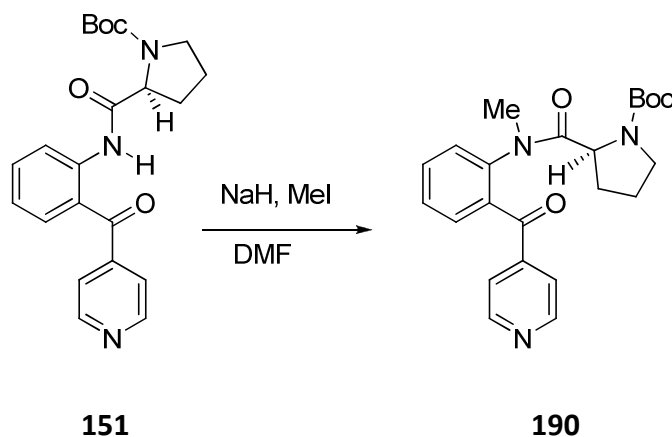
¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.38 (ddd, $J = 4.8, 1.7$ y 0.9 Hz, 1H, H_{6'}), 7.74 (dd, $J = 7.5$ y 0.9 Hz, 1H, H_{3'}), 7.66 (td, $J = 7.5$ y 1.7 Hz, 1H, H_{4'}), 7.50 (dd, $J = 7.6$ y 1.6 Hz, 1H, H₆), 7.34 (td, $J = 7.6$ y 1.6 Hz, 1H, H₈), 7.29 (td, $J = 7.6$ y 1.2 Hz, 1H, H₇), 7.10 (dd, $J = 7.6$ y 1.2 Hz, 1H, H₉), 7.04 (ddd, $J = 7.5, 4.8$ y 0.9 Hz, 1H, H_{5'}), 5.10 (s, 1H, H₅), 3.23 (td, $J = 8.0$ y 2.2 Hz, 1H, H_{3 β}), 3.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{11a}), 2.82 (s, 3H, NMe), 2.77 (c, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{3 α}), 2.51-2.38 (m, 1H, H₁), 2.07-1.97 (m, 1H, H_{2 α}), 1.82-1.73 (m, 2H, H₁, H_{2 β}).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 169.69 (CO), 163.37 (C_{2'}), 148.69 (C_{6'}), 141.52 (C_{9a}), 136.51 (C_{4'}), 134.16 (C_{5a}), 131.36 (C₆), 128.52 (C₈), 126.36 (C₇), 123.39 (C₉), 121.50 (C_{5'}), 120.97 (C_{3'}), 70.19 (C₅), 59.96 (C_{11a}), 53.89 (C₃), 34.24 (NMe), 25.23 (C₁), 22.60 (C₂).

IR (KBr) 2954, 2811, 1665 (C=O), 1588, 1456, 1378, 1264, 1122 cm⁻¹.

Síntesis de la 10-metil-5-piridin-4-il-1,2,3,5,10,11a-hexahidro-11H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-ona (**122b**).

Obtención del (S)-2-({metil[2-(piridin-4-ilcarbonil)fenil]amino}carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**190**).



Se adicionó hidruro sódico (50%) (95 mg, 1.98 mmol) a una disolución de la amida **151** (435 mg, 1.10 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C y se agitó. Después de 10 min., se añadió yoduro de metilo (0.103 mL, 1.65 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. La mezcla se trató con H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (3×5 mL) y salmuera (3×5 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad.

Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) dando lugar a la amida **190** (210 mg, 47%) como un aceite.

El gran desdoblamiento observado en la señal del N-Me, y en la del α-hidrógeno de la unidad de prolina, indica la presencia de los dos rotámeros de la amida terciaria en una proporción de (60:40), con un desdoblamiento adicional debido a la coexistencia con los de rotámeros del carbamato

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.82 (señal ancha, 0.8H, ArH), 8.77 (señal ancha, 1.2H, ArH), 7.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.3H, ArH), 7.70 (dd, *J* = 7.5 y 1.5 Hz, 0.3H, ArH), 7.68-7.58 (m, 3H, ArH), 7.50-7.29 (m, 2.4H, ArH), 4.68 (dd, *J* = 8.7 y 2.3 Hz, 0.3H, CH), 4.60 (dd, *J* = 8.5 y 2.9 Hz, 0.3H, CH) y 4.31 (dd, *J* = 8.0 y 3.8 Hz, 0.4H, CH), 3.60-3.53 (m, 0.4H), 3.47 (s, 0.9H, NMe) y 3.46 (s, 0.9H, NMe), 3.40-3.22 (m, 1.6H), 3.11 (s, 0.2H,

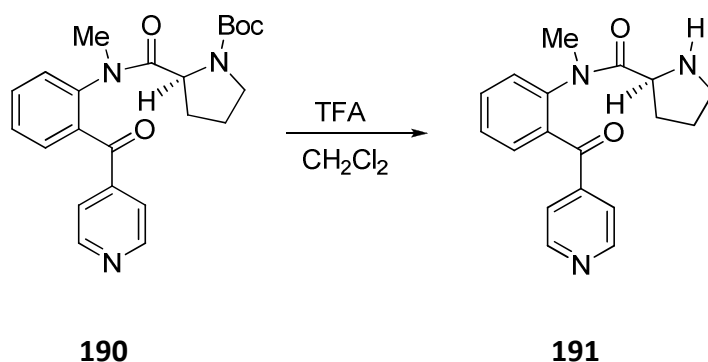
NMe) y 3.10 (s ancho, 1H, NMe), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.82 (señal ancha, 1H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.54 (s, 0.9H, CH₃), 1.46 (s, 2.7H, CH₃), 1.40 (s, 2.7H, CH₃) y 1.38 (s, 2.7H, CH₃).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 194.46 (CO), 172.84 (NCO), 158.39, 157.84 y 157.49 (NCOO), 154.32 (C), 150.80 y 150.40 (2×CH), 143.17 y 142.67 (C), 135.53 y 134.46 (C), 133.24, 132.45 y 131.71 (CH), 130.18, 129.28 y 128.98 (CH), 127.80, 127.42 y 127.11 (CH), 126.50 y 126.35 (CH), 123.14 y 122.74 (2×CH), 79.45 y 79.20 (C), 56.68 y 56.58 (CH), 47.14, 46.58 y 46.36 (CH₂), 38.90 y 38.10 (NMe), 29.79 y 29.66 (CH₂), 28.75, 28.52, 28.38 y 27.87 (3×CH₃), 24.44, 24.22, 23.89 y 23.09 (CH₂).

EM (IQ), m/z (%): 438 ([M + C₂H₅]⁺, 7), 410 ([M + H]⁺, 10), 310 (100).

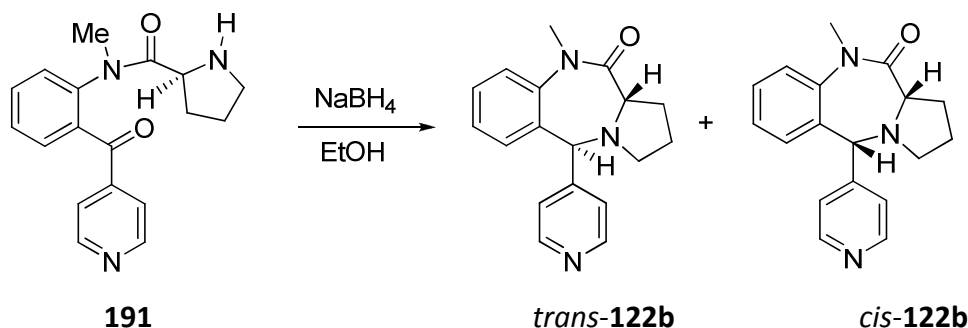
EM (IQ), alta resolución calculado para C₂₅H₃₂N₃O₄, [(M + C₂H₅)⁺]: 438.2392, encontrado: 438.2391.

Obtención de la *N*-metil-*N*-[2-(piridin-4-ilcarbonil)fenil]-L-prolinamida (191**).**



A una disolución de la amida **190** (210 mg, 0.17 mmol) en diclorometano (8 mL) se añadió ácido trifluoroacético (4 mL) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentró la disolución, se disolvió el residuo en diclorometano (10 mL) y se trató con una disolución acuosa de NaOH 5N hasta que alcanzó pH 9-11. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (3×10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente para obtener el aceite **191** (112 mg, 71%). Debido a su gran inestabilidad se empleó en la siguiente etapa de la síntesis sin purificación ni caracterización.

Obtención de la (5*R, 11*aS**)- y la (5*S**, 11*aS**)-10-metil-5-(piridin-4-il)-1,2,3,5,10,11*a*-hexahidro-11*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-11-ona (**122b**).**



Se adicionó NaBH₄ (41 mg, 1.09 mmol) fraccionadamente a una disolución de la amida **191** (112 mg, 0.36 mmol) en EtOH (10 mL). Después de 20 min. agitando a temperatura ambiente se enfrió la disolución resultante a 0 °C en un baño de agua-hielo, se le adicionó una disolución acuosa de HCl (10%) hasta alcanzar pH = 6, y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (10 mL) se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

La purificación mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) dio lugar a la mezcla de los dos diastereoisómeros de **122b** (66 mg, 62%) en una proporción de (95:5), como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.66 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, ArH), 7.45-7.41 (m, 2H, ArH), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 6.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 4.93 (s, 0.05H, H₅) y 4.53 (s, 0.95H, H₅), 3.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.95H, H_{11a}), 3.51 (s, 3H, NMe), 3.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 0.05H, H_{11a}), 2.91 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.45-2.29 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 2H).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 169.86 (CO), 150.07 (2×CH), 149.42 (C), 143.30 (C), 134.65 (C), 128.72 (CH), 128.04 (CH), 125.76 (CH), 123.96 (CH), 121.58 (2×CH), 65.43 (C₅), 61.26 (C_{11a}), 51.99 (C₃), 34.93 (NMe), 24.13 (C₁), 23.40 (C₂).

EM (IQ), *m/z* (%): 294 ([M + H]⁺, 100), 293 (18).

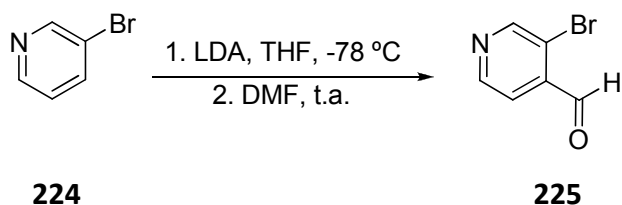
EM (IQ), alta resolución calculado para $C_{18}H_{20}N_3O$, $[(M + H)^+]$: 294.1606, encontrado: 294.1606.

IR ($CHCl_3$) 2958, 2929, 1667 (C=O), 1598, 1379, 1263, 1121 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} = -0.4$ (c 1, CH_2Cl_2), 2% ee.

II. Síntesis de pirido[e]pirrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-10-onas

Obtención de 3-bromoisonicotinaldehído (225).

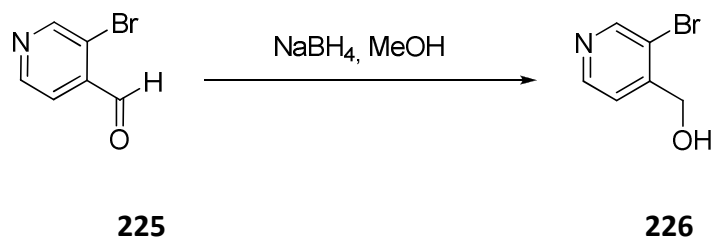


A una disolución de LDA preparada a partir de $^n\text{BuLi}$ (disolución en hexano 2.5 M, 3.73 mL, 93 mmol) e $^i\text{PrNH}_2$ (13.09 mL, 93 mmol) en THF (75 mL) se le adicionó la 3-bromopiridina destilada **224** (3 mL, 31 mmol) y se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 10 minutos. A continuación se le adicionó DMF (14 mL, 0.18 mmol) gota a gota y se dejó en agitación. Al cabo de 1.5 h. se adicionó NH_4Cl (10 mL) y se extrajo con AcOEt (5×10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2×10 mL), se secó con Na_2SO_4 (anh), se filtró y se evaporó el disolvente.

El crudo de reacción se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO_2 , 5:95 AcOEt /hex), obteniéndose el aldehído **225** (3.46 g, 60 %) como un sólido. **P.f.**: $77-78\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 10.40 (s, 1H, CHO), 8.91 (s, 1H, H_2), 8.71 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H_6), 7.70 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H_5).

Obtención de (3-bromopiridin-4-il)metanol (226**).**



A una disolución del aldehído **225** (300 mg, 1.61 mmol) en MeOH (15 mL) se le adicionó NaBH₄ (91 mg, 2.42 mmol) lentamente y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos se evaporó el disolvente, se añadió H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×5 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3×5 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente. Se obtuvo el alcohol **226** (198 mg, 65 %) como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.60 (s, 1H, H₂), 8.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₆), 7.55 (dd, *J* = 5.0 y 0.6 Hz, 1H, H₅), 4.76 (s, 2H, CH₂), 3.44 (s ancho, 1H, OH).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 150.85 (C₂), 149.63 (C₄), 148.25 (C₆), 122.36 (C₅), 119.76 (C₃), 63.20 (CH₂).

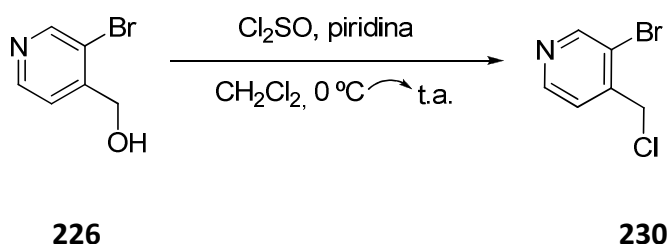
EM (IE), *m/z* (%): 188 (M⁺+2, 19), 188 (M⁺, 18).

EM (IE), alta resolución calculado para C₆H₆NO⁷⁹Br, [M⁺]: 186.9633, encontrado: 186.9633.

EM (IE), alta resolución calculado para C₆H₆NO⁸¹Br, [M⁺ + 2]: 188.9612, encontrado: 188.9610.

IR (KBr) 3197, 2831, 1594, 1446, 1401, 1333, 1069 cm⁻¹.

Obtención de 3-bromo-4-(clorometil)piridina (**230**).



A una disolución del bromoalcohol **226** (195 mg, 1.04 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) a 0 °C se le adicionó Cl_2SO (0.150 mL, 2.07 mmol) y piridina (0.167 mL, 2.07 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente. Al cabo de 1 h. se enfrió a 0 °C, se añadió H_2O helada (5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×5 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de NaHCO_3 (3×5 mL), se secó con Na_2SO_4 (anh), se filtró y se evaporó el disolvente. Se obtuvo el compuesto **230** (169 mg, 79 %) como un aceite.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.74 (s, 1H, H_2), 8.56 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H_6), 7.51 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H_5), 4.65 (s, 2H, CH_2).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 157.03 (C), 151.67 (CH), 148.46 (CH), 124.64 (CH), 122.66 (C), 44.08 (CH_2).

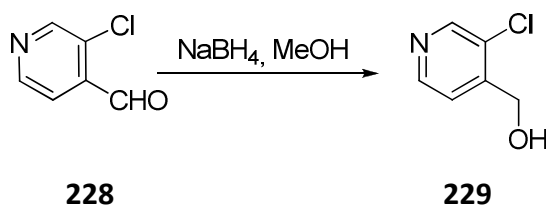
EM (IE), m/z (%): 206 ($\text{M}^+ + 2$, 87), 204, (M^+ , 70), 170 (90).

EM (IE), alta resolución calculado para $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}^{79}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, ($[\text{M}^+ + 2]$): 206.9264, encontrado: 206.9269.

EM (IE), alta resolución calculado para $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, ($[\text{M}^+ + 2]$): 206.9273, encontrado: 206.9269.

IR (CHCl_3) 2924, 1723, 1687, 1575, 1466, 1396, 1087, 1020 cm^{-1} .

Obtención de (3-cloropiridin-4-il)metanol (**229**).



A una disolución del aldehído **228** (350 mg, 2.50 mmol) en MeOH (15 mL) se le adicionó NaBH₄ (140 mg, 3.70 mmol) lentamente y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos se concentró el disolvente y al residuo obtenido se le añadió H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×5 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de NaCl (3×5 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró, se evaporó el disolvente y se secó.

Se obtuvo el alcohol **229** (243 mg, 68 %) en forma de un polvo fino blanco. **P.f.** 113-115 °C.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.41 (s, 1H, H₂), 8.39 (señal ancha, 1H, H₆), 7.59 (dd, *J* = 5.0 y 0.5 Hz, 1H, H₅), 4.79 (s, 2H, CH₂), 4.69 (s ancho, 1H, OH).

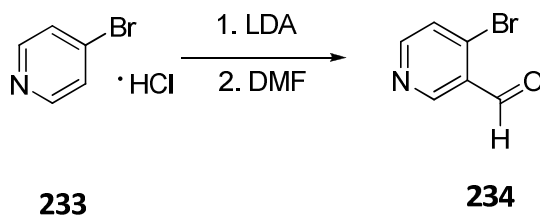
¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 148.63 (C₄), 148.08 (CH), 147.44 (CH), 129.67 (C₃), 121.92 (C₅), 60.59 (CH₂).

EM (IE), *m/z* (%): 143 (M⁺, 100), 114 (48), 108 (46).

EM (IE), alta resolución calculado para C₆H₆NO³⁵Cl, [M⁺]: 143.0138, encontrado: 143.0137.

IR (KBr) 3202, 1597, 1449, 1404, 1068 cm⁻¹.

Obtención de 4-bromonicotinaldehído (**234**).



Una mezcla formada por una disolución de **233** (1.150 g, 5.91 mmol) en Et₂O (8 mL) y una disolución acuosa de NaHCO₃ (8 mL) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 min., se separó la fase orgánica, se evaporó el disolvente y se secó obteniéndose la 4-bromopiridina.

A una disolución de LDA preparada con ⁿBuLi en hexano 2.5 M (11 mL, 17.7 mmol) e ⁱPrNH₂ (2.48 mL, 17.7 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C se le adicionó una disolución de la 4-bromopiridina preparada en THF (3 mL) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se le adicionó DMF (2.76 mL, 68.5 mmol) y se dejó en agitación durante 15 minutos a esa temperatura y 30 minutos a temperatura ambiente. Se le adicionó NH₄Cl (10 mL) y se extrajo con AcOEt (5×10 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (aq) (3×5mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente.

El residuo obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 20:80 AcOEt/hex), dando lugar al aldehído **234** (600 mg, 55%) como un sólido blanco cristalino. **P.f.:** 50-52 °C.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 10.39 (s, 1H, CHO), 9.0 (s, 1H, H₂), 8.57 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H₆), 7.63 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H₅).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 190.39 (CHO), 154.39 (CH), 151.19 (CH), 136.45 (C), 129.06 (C), 128.80 (CH).

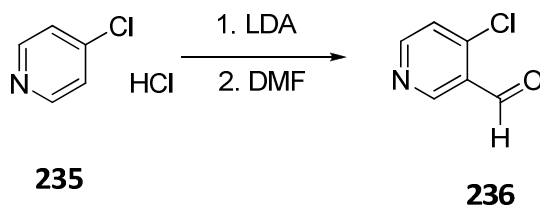
EM (IQ), *m/z* (%): 187 ([M + H]⁺ + 2, 5), 185 (M + H)⁺, 6), 108 (100).

EM (IQ), alta resolución calculado para C₆H₅NO⁷⁹Br, [(M + H)⁺]: 185.9554, encontrado: 185.9555.

EM (IQ), alta resolución calculado para C₆H₅NO⁸¹Br, [(M + H)⁺ + 2]: 187.9534, encontrado: 187.9535.

IR (CHCl₃): 2923, 1669 (C=O), 1486, 1209 cm⁻¹.

Obtención del 4-cloronicotinaldehído (**236**).



Una mezcla formada por una disolución del hidrocloreuro de la 4-cloropiridina **235** (1 g, 6.66 mmol) en Et₂O (5 mL) y una disolución acuosa de NaHCO₃ (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min., se separó la fase orgánica, se evaporó el disolvente y se secó.

A una disolución de LDA preparada con ⁿBuLi en hexano 2.5 M (12.3 mL, 19.98 mmol) e ⁱPrNH₂ (2.77 mL, 19.98 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C, se le adicionó una disolución de 4-cloropiridina en THF (4 mL) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se le adicionó DMF (3 mL, 77.25 mmol) y se dejó en agitación durante 15 minutos a esa temperatura y 30 minutos a temperatura ambiente. Se le adicionó NH₄Cl (7 mL) y se extrajo con AcOEt (5×10 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de NaCl (3×5 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente.

El residuo obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 67:33 AcOEt/hex), obteniéndose el aldehído **236** (341 mg, 66 %) como un sólido blanco cristalino.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 10.51 (s, 1H, CHO), 9.05 (s, 1H, H₂), 8.69 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H₆), 7.45 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H₅).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 188.39 (CHO), 154.56 (CH), 151.03 (CH), 146.70 (C), 127.75 (C), 125.38 (CH).

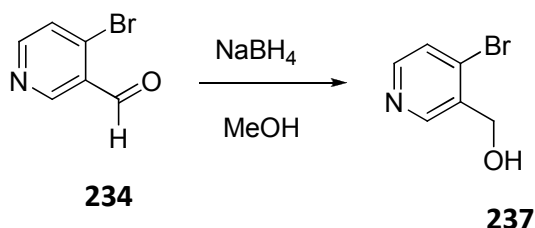
EM (IE), *m/z* (%): 140 (M⁺, 1), 112 (0.5).

EM (IE), alta resolución calculado para C₆H₄NO³⁵Cl, [M⁺]: 140.9981, encontrado: 140.9983.

EM (IE), alta resolución calculado para C₆H₄NO³⁷Cl, [M⁺ + 2]: 142.9952, encontrado: 142.9947.

IR (KBr): 3438, 1694 (C=O), 1571, 1287, 1182 cm⁻¹.

Obtención del (4-bromopiridin-3-il)metanol (**237**).



A una disolución del aldehído **234** (64 mg, 0.34 mmol) en MeOH (3 mL) se le adicionó NaBH₄ (19 mg, 0.52 mmol) lentamente y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos se evaporó el disolvente, se le añadió H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×5 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (aq) (3×5 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró, se evaporó el disolvente y se secó. Se obtuvo el alcohol **237** (57 mg, 88%) como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.63 (s, 1H, H₂), 8.31 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H₆), 7.50 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H₅), 4.80 (s, 2H, CH₂), 3.13 (s ancho, 1H, OH).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 149.53 (CH) 149.32 (CH), 135.96 (C), 133.27 (C), 127.63 (CH), 62.60 (CH₂).

EM (IE), *m/z* (%): 146 (M⁺, 38), 158 (38), 91 (100).

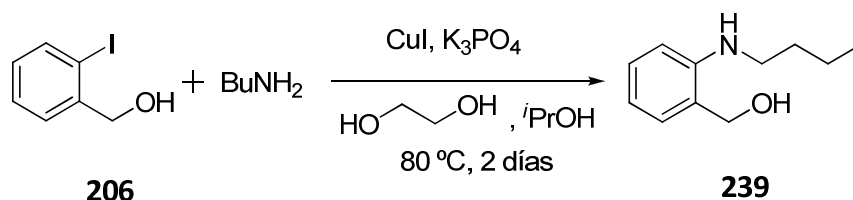
EM (IE), alta resolución calculado para C₆H₆NO⁷⁹Br, [M⁺]: 186.9633, encontrado: 186.9637.

EM (IE), alta resolución calculado para C₆H₆NO⁸¹Br, [M⁺ + 2]: 188.9612, encontrado: 188.9617.

IR (KBr) 3172, 1578, 1464, 1084, 1063 cm⁻¹.

III. Síntesis de nuevas pirido[f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-7-onas.

Obtención del [2-(butilamino)fenil]metanol (**239**).



A una disolución del alcohol 2-yodobencílico **206** (50 mg, 0.2 mmol), CuI (3 mg, 0.01 mmol) y K_3PO_4 (90 mg, 0.4 mmol) en isopropanol seco (4 mL) se le adicionaron etilenglicol (0.02 mL, 0.4 mmol) y $n\text{BuNH}_2$ seca (0.03 mL, 0.3 mmol) y se agitó la mezcla a 80 °C en un tubo sellado. Después de 48 h. se concentró la disolución y al residuo obtenido se le añadió agua (10 mL) y se extrajo con éter (3×10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó mediante una cromatografía preparativa (SiO_2 , 90:10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), obteniéndose el aminoalcohol **239** como un aceite (34 mg, 89 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3), δ (ppm): 7.25-7.19 (m, 1H, ArH), 7.04 (dd, $J = 7.3$ y 1.6 Hz, 1H, ArH), 6.68-6.65 (m, 1H, ArH), 6.62 (dd, $J = 7.3$ y 1.1 Hz, 1H, ArH), 4.64 (s, 2H, CH_2), 3.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.70-1.60 (m, 2H, CH_2), 1.51-1.41 (m, 2H, CH_2), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 147.81 (C), 129.65 (CH), 129.05 (CH), 124.08 (C), 116.51 (CH), 110.51 (CH), 64.88 (CH_2), 43.22 (CH_2), 31.53 (CH_2), 20.37 (CH_2), 13.92 (CH_3).

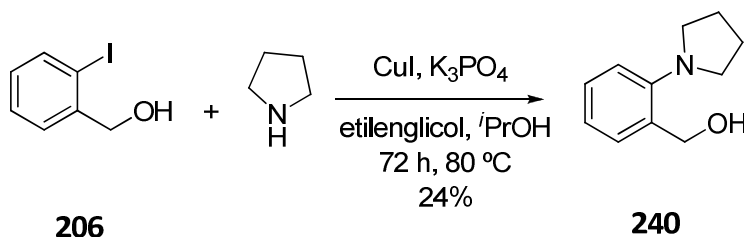
EM (IE), m/z (%): 162 ($[\text{M} - \text{OH}]^+$, 2), 118 (100), 106 (7), 91 (19).

EM (IQ), m/z (%): 162 ($[\text{M} - \text{OH}]^+$, 100).

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 180.1388, encontrado: 180.1382.

IR (KBr): 3394, 1649, 1462, 1223, 1004, 802 cm^{-1} .

Obtención del [2-(pirrolidin-1-il)fenil]metanol (240**).**



A una disolución del alcohol 2-yodobencílico **206** (50 mg, 0.2 mmol), CuI (2 mg, 0.01 mmol) y K₃PO₄ (90 mg, 0.4 mmol) en isopropanol seco (6 mL) se le adicionaron etilenglicol (0.02 mL, 0.4 mmol) y pirrolidina seca (0.03 mL, 0.3 mmol) y se agitó a 80 °C en un tubo sellado. Después de 72 h. se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se disolvió en AcOEt (10 mL), se añadió agua (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3×5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3×10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad.

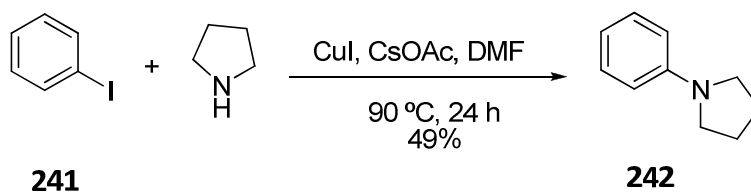
Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 20:80 AcOEt/hex) obteniéndose el producto de *N*-arilación **240** (9 mg, 24 %) como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.20-7.15 (m, 2H, ArH), 7.09-7.06 (m, 1H, ArH), 6.99-6.92 (m, 1H, ArH), 4.77 (s, 2H, CH₂), 3.17-3.12 (m, 4H, CH₂), 1.97-1.92 (m, 4H, CH₂), 1.59 (s ancho, 1H, OH).

EM (IE), m/z (%): 177 (M⁺, 2), 160 ([M – OH]⁺, 12).

IR (CHCl₃): 3304, 2924, 1699 (NH), 1495 (C-OH), 1458 cm⁻¹.

Obtención de la 1-fenilpirrolidina (**242**).

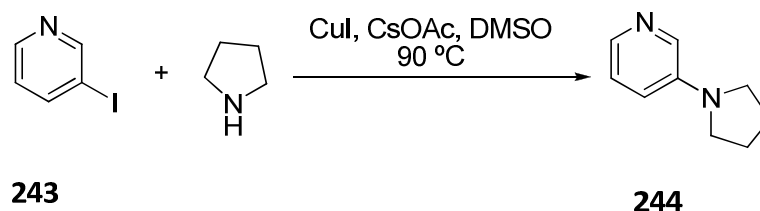


A una disolución de CuI (90 mg, 0.25 mmol) y CsOAc (240 mg, 0.6 mmol) en DMF seca (4 mL) se le añadieron yodobenceno **241** (0.05 mL, 0.5 mmol) y pirrolidina seca (0.08 mL, 0.75 mmol) y se agitó la mezcla a 90 °C en un tubo sellado bajo Argon. Al cabo de 24 horas se añadieron NH₄OH (10 mL) y salmuera (5 mL) y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (9×5 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (9×5 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

La purificación se llevó a cabo mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 20:80 AcOEt/hex) que dio lugar al compuesto **242** (36 mg, 49 %) como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.33-7.19 (m, 2H, ArH), 6.94 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, ArH), 6.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 3.28-3.24 (m, 4H, CH₂), 2.01-1.99 (m, 4H, CH₂).

Obtención de la 3-(pirrolidin-1-il)piridina (**244**).



A una disolución de 3-yodopiridina **243** (205 mg, 1 mmol), CuI (190 mg, 1 mmol) y CsOAc (480 mg, 3.75 mmol) en DMSO seco (4 mL) se le añadió pirrolidina seca (0.142 mL, 2 mmol) y se dejó en agitación a 90 °C en un tubo sellado durante 6.5 horas. A continuación se añadió salmuera (5 mL), NH₄OH (5 mL) y se extrajo con AcOEt (6×5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3×5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad.

Se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 40:60 AcOEt/hex) obteniéndose el producto de *N*-arilación **244** como un aceite (110 mg, 73%).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.06 (señal ancha, 2H, ArH), 7.16 (señal ancha, 1H, ArH), 6.80 (dd, *J* = 8.3 y 1.8 Hz, 1H, ArH), 3.29 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, CH₂), 2.02 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, CH₂).

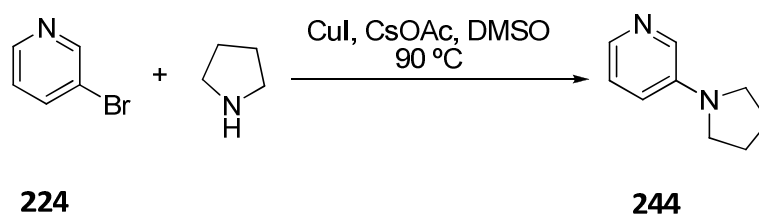
¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 144.97 (C), 137.03 (CH), 134.50 (CH), 123.79 (CH), 117.96 (CH), 47.82 (2×CH₂), 25.60 (2×CH₂).

EM (IE), *m/z* (%): 148 (100), 119 (38), 78 (39).

EM (IQ), *m/z* (%): 149 ([M + H]⁺, 100).

EM (IQ), alta resolución calculado para C₉H₁₂N₂, [M⁺]: 148.1000, encontrado: 148.1000

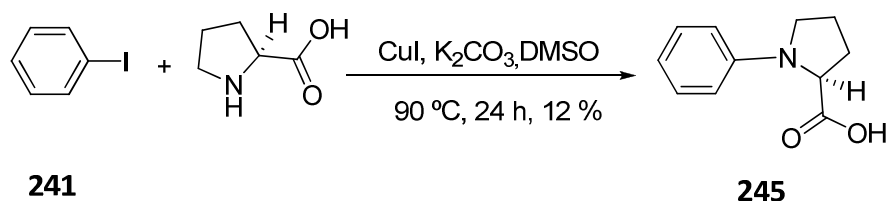
IR (neta): 3035 (N-H st), 2968, 2842 1585, 1430, 1373 cm⁻¹.



A una disolución de CuI (90 mg, 0.5 mmol) y CsOAc (240 mg, 1.25 mmol) en DMSO (5 mL) se le añadieron la 3-bromopiridina **224** (0.05 mL, 0.5 mmol) y pirrolidina (0.08 mL, 1 mmol) y se dejó agitando a 90 °C en un tubo sellado. Después de 48 h. se añadieron NH₄OH (5 mL) y salmuera (5 mL) y se extrajo con AcOEt (3×5 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3×5 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó a través de una columna cromatográfica (SiO₂, 40:60 AcOEt/hex) obteniéndose el producto esperado de *N*-arilación **244** como un aceite (33 mg, 44%).

Obtención del ácido (S)-1-fenilpirrolidin-2-carboxílico (245).

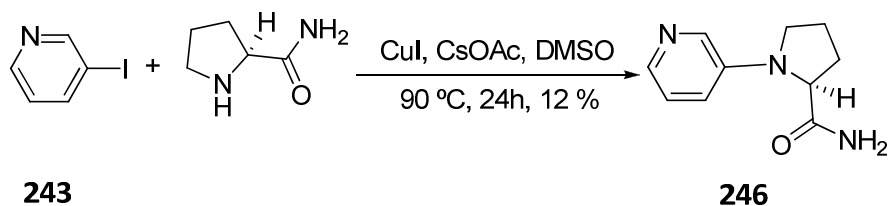


A una disolución de L-prolina (56 mg, 0.5 mmol), CuI (9 mg, 0.05 mmol) y K₂CO₃ (102 mg, 0.75 mmol) en DMSO (3 mL) se le adicionó yodobenceno **241** (0.05 mL, 0.5 mmol) y se mantuvo en agitación a 90 °C en un tubo sellado. Al cabo de 24 horas se añadieron AcOEt (5 mL), H₂O (3 mL) y una disolución acuosa de HCl (10%) hasta que alcanzó pH = 3. Se lavó la fase orgánica con salmuera (3×5 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, AcOEt/hex en un gradiente de polaridad desde 20:80 hasta AcOEt 100%), obteniéndose el producto de N-arilación **245** (12 mg, 12 %).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7.48-7.37 (m, 1H, ArH), 7.28-7.21 (m, 2H, ArH), 6.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH), 6.60 (dd, *J* = 8.5 y 0.8 Hz, 2H, ArH), 4.22 (dd, *J* = 8.3 y 3.0 Hz, 1H, CH), 3.65-3.58 (m, 1H, CH₂), 3.33 (c, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH₂), 2.36-2.25 (m, 2H, CH₂), 2.18-2.07 (m, 2H, CH₂).

Obtención de la (S)-1-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida (246**).**



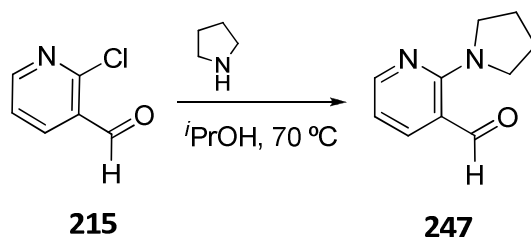
Una disolución de la 3-yodopiridina **243** (100 mg, 0.5 mmol), L-prolinamida (120 mg, 1 mmol), CuI (95 mg, 0.5 mmol) y CsOAc (240 mg, 1.25 mmol) en DMSO (7 mL) se agitó a 90 °C en un tubo sellado. Al cabo de 24 horas se añadió NH₄Cl (5 mL) y NaCl (aq) (5 mL) y se extrajo con AcOEt (3×5 mL). Se lavó con salmuera (3×5 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró.

Su purificación mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 40:60 AcOEt/hex), dio lugar al compuesto **246** como un aceite (12 mg, 12%).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 9.06-8.36 (señal ancha, 2H, NH), 8.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH), 7.72-7.65 (m, 1H, ArH), 7.52-7.44 (m, 1H, ArH), 7.30 (s ancho, 1H, ArH), 4.11 (tt, *J* = 7.6 y 2.5 Hz, 2H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.65 (señal ancha, 1H).

DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 145.50 (CH), 141.06 (CH), 132.13 (CH), 124.44 (CH), 61.84 (CH), 34.69 (CH₂), 28.94 (CH₂), 22.80 (CH₂).

Obtención del (2-pirrolidin-1-il)nicotinaldehído (**247**).



A una disolución del aldehído **215** (50 mg, 0.35 mmol) en *i*PrOH (6 mL) se añadió pirrolidina (0.035 mL, 0.42 mmol) y se dejó en agitación a 70 °C. Después de 5.5 h. se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en AcOEt (10 mL) y se lavó con H₂O (3×10 mL). La fase orgánica resultante se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 40:60 AcOEt/hex), obteniéndose el aceite **247** (25 mg, 41%).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 10.01 (d ancho, *J* = 0.9 Hz, 1H, CHO), 8.33-8.31 (m, 1H, H₆), 7.94 (dd, *J* = 7.6 y 1.6 Hz, 1H, H₄), 6.70 (ddd, *J* = 7.6, 4.6 y 0.9 Hz, 1H, H₅), 3.55 (t, *J* = 5.9 Hz, 4H, 2×CH₂), 1.98 (td, *J* = 5.9 y 3.2 Hz, 4H, 2×CH₂).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 189.28 (CHO), 156.66 (C₂), 152.97 (C₆), 141.69 (C₃), 116.41 (C₃), 111.74 (C₅), 50.92 (2×CH₂), 25.59 (2×CH₂).

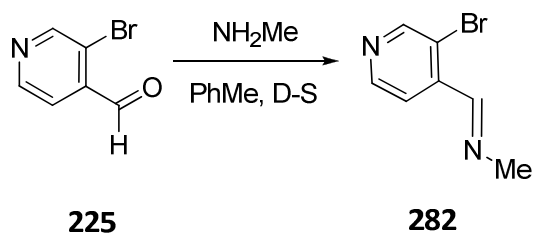
EM (IQ), *m/z* (%): 177 ([M + H]⁺, 100), 176 (26).

EM (IQ), alta resolución calculado para C₁₀H₁₃N₂O, [(M + H)⁺]: 177.1028, encontrado: 177.1021.

EM (IE), alta resolución calculado para C₁₀H₁₂N₂O, [M⁺]: 176.0950, encontrado: 176.0943.

IR (KBr): 2924, 2853, 1462 cm⁻¹.

Obtención de la *N*-[(3-bromopiridin-4-il)metilen]metanamina (282**).**



A una disolución del aldehído **225** (100 mg, 0.54 mmol) en tolueno (10 mL) se le añadió NH_2Me en H_2O (40%) (0.185 mL, 2.14 mmol) y se puso en agitación con un Dean-Stark a reflujo. Al cabo de 3 días se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente, obteniéndose la imina **282** (104 mg, 98%) como un aceite.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.76 (s, 1H, H_2), 8.58 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, CH), 8.54 (d ancho, $J = 5.0$ Hz, 1H, H_6), 7.81 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H_5), 3.61 (d, $J = 1.7$ Hz, NMe).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 159.04 (CH), 152.32 (CH), 148.02 (CH), 140.81 (C), 121.47 (CH, C_3), 48.13 (NMe).

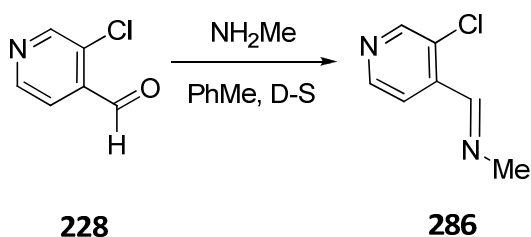
EM (IE), m/z (%): 197 (2), 149 (20), 58 (100).

EM (IE), alta resolución calculado para $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2^{79}\text{Br}$, $[\text{M}^+]$: 199.9793, encontrado: 199.9797.

EM (IE), alta resolución calculado para $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2^{81}\text{Br}$, $[\text{M}^+ + 2]$: 199.9772, encontrado: 199.9778.

IR (CHCl_3): 3209, 1716, 1582, 1399, 1083, 1019 cm^{-1} .

Obtención de *N*-[(3-cloropiridin-4-il)metilen]metanamina (286**).**



A una disolución del aldehído **228** (300 mg, 2.12 mmol) en tolueno (10 mL) se le añadió NH_2Me en H_2O (40%) (0.365 mL, 4.23 mmol) y se puso en agitación con un Dean-Stark a reflujo. Al cabo de 24 h se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente, obteniéndose la imina **286** (297 mg, 91 %) como un aceite.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.70 (señal ancha, 2H), 8.63 (señal ancha, 1H), 7.85 (señal ancho, 1H), 3.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, NMe).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 156.90 (CH), 149.91 (CH), 147.49 (CH), 139.38 (C), 131.65 (C), 121.25 (CH), 48.41 (NMe).

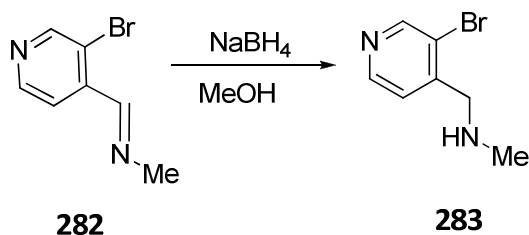
EM (IE), m/z (%): 156 ($[\text{M} + \text{H}]^+ + 2$, 1), 155 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 32), 154 (M^+ , 37), 153 (100).

EM (IE), alta resolución calculado para $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2^{35}\text{Cl}$, $[\text{M}^+]$: 154.0298, encontrado: 154.0299.

EM (IE), alta resolución calculado para $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2^{37}\text{Cl}$, $[\text{M}^+ + 2]$: 156.0268, encontrado: 156.0274.

IR (CHCl_3): 2929, 1650, 1400, 1034 cm^{-1} .

Obtención de la [(3-bromopiridin-4-il)metil]metilamina (**283**).



A una disolución de la imina **282** (104 mg, 0.52 mmol) en MeOH (8 mL) se le añadió NaBH₄ (193 mg, 5.12 mmol) fraccionadamente y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 17 h. se neutralizó con una disolución acuosa de HCl (10%) y se evaporó a sequedad. Al residuo obtenido se le añadió H₂O (5 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×7 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2×5 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó. Se obtuvo la amina **283** (79 mg, 75%) como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.66 (s, 1H, H₂), 8.48 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H₆), 7.38 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H₅), 3.28 (s, 2H, CH₂), 2.48 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, NMe), 1.59 (s ancho, 1H, NH).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 152.02 (C₆), 148.73 (C₂), 148.47 (C₄), 124.45 (C₅), 122.43 (C₃), 54.84 (CH₂), 36.39 (NMe).

EM (IQ), *m/z* (%): 202 ([M + H]⁺ + 2, 98), 200 ([M + H]⁺, 100).

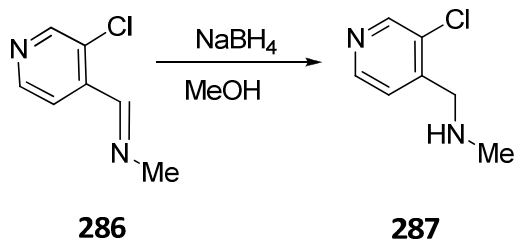
EM (IE), *m/z* (%): 201 (M⁺ + 2, 3), 199 (M⁺, 4).

EM (IE), alta resolución calculado para C₇H₉N₂⁷⁹Br, [M⁺]: 199.9949, encontrado: 199.9950.

EM (IE), alta resolución calculado para C₇H₉N₂⁸¹Br, [M⁺ + 2]: 201.9928, encontrado: 201.9925.

IR (neta): 3308 (N-H st), 2924, 2367, 1693, 1395, 1163, 1120 cm⁻¹.

Obtención de la [(3-cloropiridin-4-il)metil]metilamina (287**).**



A una disolución de la imina **286** (213 mg, 1.37 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió NaBH₄ (510 mg, 13.5 mmol) fraccionadamente y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 6 h. se neutralizó con una disolución acuosa de HCl (10%) y se evaporó el disolvente. Al residuo obtenido se le añadió H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 93:7 CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose la amina **287** (129 mg, 60%) en forma de un sólido blanco cristalino.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.53 (s ancho, 1H, H₂), 8.45 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H₆), 7.39 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H₅), 3.86 (s ancho, 2H, CH₂), 2.48-2.47 (m, 3H, NMe), 1.95 (s ancho, 1H, NH).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 148.88 (C₆), 147.61 (C₂), 146.21 (C₄), 131.154 (C₃), 123.426 (C₅), 51.70 (CH₂), 35.80 (NMe).

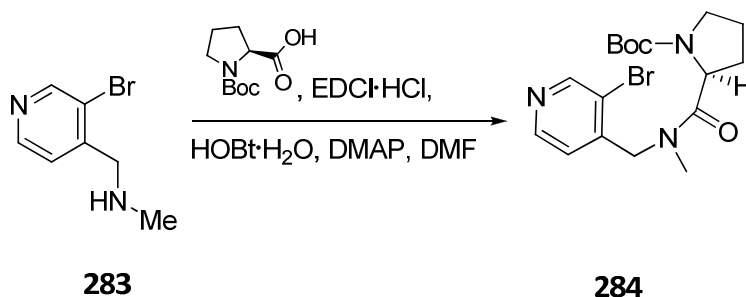
EM (IE), *m/z* (%): 158 (M⁺ + 2, 34), 156 (M⁺, 100).

EM (IE), alta resolución calculado para C₇H₉N₂³⁵Cl, [M⁺]: 156.0454, encontrado: 156.0454.

EM (IE), alta resolución calculado para C₇H₉N₂³⁷Cl, [M⁺ + 2]: 158.0425, encontrado: 158.0423.

IR (neta): 3824 (N-H st), 2925, 1584, 1399, 1094, 1033 cm⁻¹.

Obtención del (2S)-2-{{{(3-bromopiridin-4-il)metil}(metil)amino}carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (284**).**



A una disolución de Boc-L-prolina (100 mg, 0.46 mmol), DMAP (5 mg, 0.04 mmol), EDCI·HCl (89 mg, 0.46 mmol) y HOBT·H₂O (71 mg, 0.46 mmol) en DMF (4 mL) se le adicionó, después de 5 min de agitación, una disolución de la amina **283** (78 mg, 0.39 mmol) en DMF (2 mL) y se dejó agitando a temperatura ambiente. Al cabo de 24 h. se añadió una disolución acuosa de NaHCO₃ (5 mL) y se extrajo con AcOEt (5×5 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3×5 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente.

El crudo de reacción se purificó mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) obteniéndose la amida **284** (135 mg, 88 %) como un sólido blanco.

El gran desdoblamiento observado en la señal del N-Me, y en la del α-hidrógeno de la unidad de prolina, indica la presencia de los dos rotámeros de la amida terciaria en una proporción (70:30), con un desdoblamiento adicional debido a la coexistencia de rotámeros en el carbamato. También se observa desdoblamiento en algunas señales del espectro de ¹³C-RMN.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.70 (s, 0.3H, H₂) y 8.64 (s, 0.7H, H₂), 8.57 (d, *J* = 4.9 Hz, 0.1H, H₆), 8.46 (señal ancha, 0.2H, H₆) y 8.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 0.7H, H₆), 7.34 (d, *J* = 0.1H, H₅), 7.32 (d, *J* = 4.9 Hz, 0.7H, H₅) y 7.15 (d, *J* = 4.9 Hz, 0.2H, H₅), 4.92 (d, *J* = 16.9 Hz, 0.7H, H₁), 4.83 (señal ancha, 0.1H), 4.77 (dd, *J* = 7.8 y 3.6 Hz, 0.7H, CH), 4.70 (d, *J* = 3.4 Hz, 0.2H), 4.67 (señal ancha, 0.6H), 4.36 (d, *J* = 16.9 Hz, 0.7H, H₁), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.19 (s, 1.65H, NMe), 3.10 (s, 0.6H, NMe), 3.05 (s, 0.3H, NMe) y 3.0

(s, 0.45H, NMe), 2.30-2.10 (m, 2H, CH₂), 1.97-1.88 (m, 2H, CH₂), 1.48 (s, 5.9H, CH₃), 1.45 (s, 1.3H, CH₃) y 1.42 (s, 1.8H, CH₃).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 173.57, 173.39 y 173.30 (NCO), 154.54 y 153.52 (NCOO), 152.0, 151.87, 151.66 y 151.38 (CH), 148.95, 148.79, 148.59 y 148.37 (CH), 145.21 y 145.03 (C), 123.13, 122.86 y 122.38 (CH), 121.66, 121.64 y 121.27 (C), 79.61 (C), 56.38, 56.06, 55.92 y 55.79 (CH), 52.91, 52.80, 51.66 y 50.82 (CH₂), 46.79, 46.64 y 46.50 (CH₂), 35.98, 35.52, 35.11 y 34.76 (NMe), 30.49, 30.15 y 29.51 (CH₂), 28.37 (3×CH₃), 24.42, 24.32, 23.41 y 23.31 (CH₂).

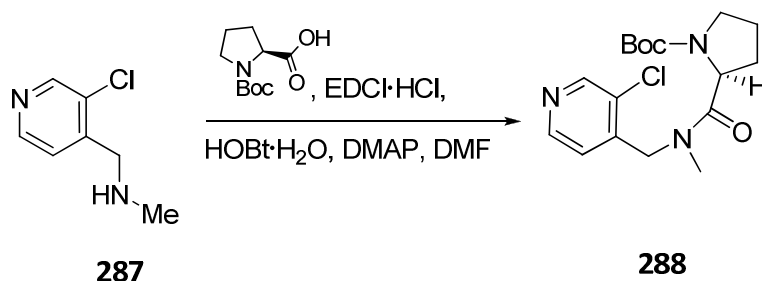
EM (IQ), m/z (%): 400 ([M + H]⁺ + 2, 25), 398 ([M + H]⁺, 26), 320 (83), 298 (75).

EM (IQ), alta resolución calculado para C₁₇H₂₅N₃O₃⁷⁹Br, [(M + H)⁺]: 398.1079, encontrado: 398.1071.

EM (IQ), alta resolución calculado para C₁₇H₂₅N₃O₃⁸¹Br, [(M + H)⁺ + 2]: 400.1059, encontrado: 400.1060.

IR (KBr): 2974, 2872, 1688 (C=O), 1664 (C=O), 1406, 1167, 1108 cm⁻¹.

Obtención del (2S)-2-({[(3-cloropiridin-4-il)metil](metil)amino}carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (288**).**



A una disolución de Boc-L-prolina (148 mg, 0.69 mmol), EDCI·HCl (132 mg, 0.69 mmol), HOBt·H₂O (105 g, 0.69 mmol) y DMAP (7 mg, 0.06 mmol) en DMF (5 mL) se le adicionó una disolución de la amina **287** (90 mg, 0.57 mmol) en DMF (2 mL) y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 24 h. se le añadió una disolución acuosa de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con AcOEt (5×10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó.

El crudo de reacción se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, 93:7 CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose la amida **288** (136 mg, 69%) como un sólido blanco.

El gran desdoblamiento observado en la señal del N-Me, y en la del α-hidrógeno de la unidad de prolina, indica la presencia de los dos rotámeros de la amida terciaria en una proporción (60:40), con un desdoblamiento adicional debido a la coexistencia de rotámeros en el carbamato. También se observa desdoblamiento en algunas señales del espectro de ¹³C-RMN.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.58 (s ancho, 0.3H, H₂) y 8.53 (s ancho, 0.7H, H₂), 8.43 (t ancho, *J* = 4.9 Hz, 1H, H₆), 7.38 (s ancho, 0.1H, H₅), 7.34 (d, *J* = 4.9 Hz, 0.7H, H₅) y 7.20 (d, *J* = 4.9 Hz, 0.2H, H₅), 4.94 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H₁), 4.78 (dd, *J* = 7.9 y 3.5 Hz, 0.7H, CH), 4.70 (s ancho, 1H), 4.66 (dd, *J* = 9.5 y 6.1 Hz, 0.3H, CH), 4.43 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H₁), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.19 (s, 2.1H, NMe), 3.11 (s, 0.6H, NMe) y 3.00 (s, 0.3H, NMe), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.48 (s, 6.3H, CH₃), 1.45 (s, 0.9H, CH₃) y 1.41 (s, 1.8H, CH₃).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 173.60, 173.44 y 173.35 (NCO); 154.56 y 153.54 (NCOO), 149.45, 149.27, 149.07 y 148.77 (CH), 148.34 y 148.22 (C), 147.93 y 147.76 (CH), 143.65 y 143.60 (C), 130.91 y 128.68 (C), 123.13 y 122.64 (CH), 79.65 y 79.60 (C), 56.40, 56.02 y 55.83 (CH), 50.28, 49.12 y 48.40 (CH_2), 46.71 y 46.51 (CH_2), 35.97, 35.56 y 34.75 (NMe), 30.48 y 29.51 (CH_2), 28.38 ($3\times\text{CH}_3$), 24.42 y 23.33 (CH_2).

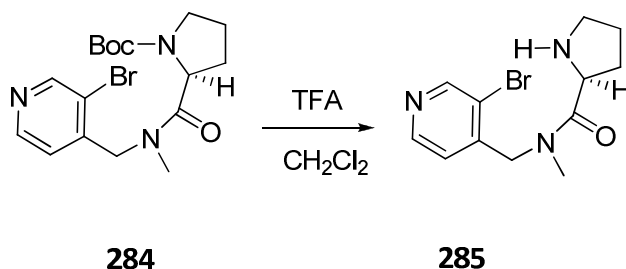
EM (IQ), m/z (%): 356 ($[\text{M} + \text{H}]^+ + 2$, 10), 354 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 30), 320 ($[\text{M} - \text{Cl}]^+$, 33), 254 ($[\text{M} - \text{Boc}]^+$, 100).

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3^{35}\text{Cl}$, $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 354.1584, encontrado: 354.1587.

EM (IQ), alta resolución calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3^{37}\text{Cl}$, $[(\text{M} + \text{H})^+ + 2]$: 356.1555, encontrado: 356.1563.

IR (KBr): 2994, 2871, 1687 ($\text{C}=\text{O}$), 1664 ($\text{C}=\text{O}$), 1404, 1356, 1166, 1109 cm^{-1} .

Obtención de la *N*-[(3-bromopiridin-4-il)metil]-*N*-metil-L-prolinamida (285**).**



A una disolución del carbamato **284** (204 mg, 0.51 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añadió TFA (4 mL) gota a gota y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL) y se trató con una disolución acuosa de NaOH 5N hasta que se alcanzó pH 9-11. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na_2SO_4 (anh), se filtró y se evaporó el disolvente. Se obtuvo la amina **285** (152 mg, cuant.) como un aceite.

El desdoblamiento y ensanchamiento de algunas señales en los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN indican la presencia de rotámeros en el enlace amida en una proporción (70:30).

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8.72 (s, 0.3H, H_2) y 8.69 (s, 0.7H, H_2), 8.53 (d, $J = 5.0$ Hz, 0.3H, H_6) y 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 0.7H, H_6), 7.06 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.3H, H_5) y 7.04 (d, $J = 5.0$ Hz, 0.7H, H_5), 4.69 (s, 1.4H, H_1) y 4.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.6H, H_1), 4.07-4.04 (m, 0.7H, CH) y 3.73-3.70 (m, 0.3H, CH), 3.24-3.17 (m, 1H), 3.07 (s, 2.1H, NMe) y 3.03 (s, 0.9H, NMe), 2.89 (s ancho, 1H, NH), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 3H, CH_2).

^{13}C -RMN y DEPT (CDCl_3), δ (ppm): 170.84 y 174.70 (NCO), 151.94 y 151.84 (H_6), 148.92 y 148.53 (C_2), 144.97 y 144.63 (C_4), 121.51 y 121.58 (C_5), 121.55 y 120.71 (C_3), 58.30 y 58.26 (CH), 52.32 y 50.93 (CH_2), 47.59 (CH_2), 35.13 y 34.69 (NMe), 31.04 y 30.68 (CH_2), 26.58 y 26.46 (CH_2).

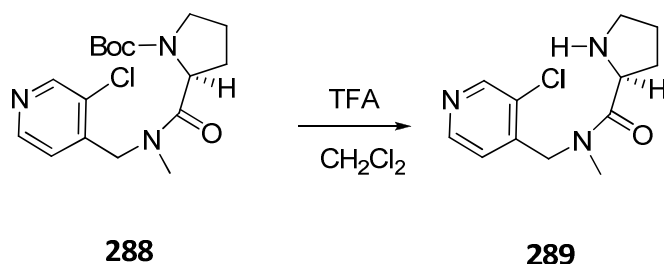
EM (IQ), m/z (%): 300 ($[M + H]^+ + 2$, 7), 298 ($[M + H]^+$, 9), 218 (100).

EM (IQ), alta resolución calculado para $C_{12}H_{17}N_3O^{79}Br$, $[(M + H)^+]$: 298.0555, encontrado: 298.0559.

EM (IQ), alta resolución calculado para $C_{12}H_{17}N_3O^{81}Br$, $[(M + H)^+ + 2]$: 300.0534, encontrado: 300.0547.

IR (neta): 3294 (N-H st), 2958, 1649 (C=O), 1395, 1084 cm^{-1} .

Obtención de la *N*-[(3-cloropiridin-4-il)metil]-*N*-metil-L-prolinamida (289**).**



A una disolución del carbamato **288** (127 mg, 0.36 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se le añadió TFA (2 mL) gota a gota y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 50 min. se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL) y se trató con una disolución acuosa de NaOH 5N hasta que se alcanzó pH 9-11. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3×10 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente. Se obtuvo la amina **289** (72 mg, 79%) como un aceite.

El desdoblamiento y ensanchamiento de algunas señales en los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN indican la presencia de rotámeros en la amida en una proporción (70:30).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.58 (s ancho, 0.3H, H₂) y 8.55 (s ancho, 0.7H, H₂), 8.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.3H, H₆) y 8.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.7H, H₆), 7.07 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H₅), 4.71 (s, 1.4H, H₁) y 4.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 0.6H, H₁), 4.09-4.07 (m, 0.7H, CH) y 3.77-3.70 (m, 0.3H, CH), 3.30-3.13 (m, 2H, CH₂), 3.06 (s, 2.1H, NMe) y 3.01 (s, 0.9H, NMe), 2.93-2.75 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 0.7H) y 2.03-1.90 (m, 0.3H), 1.92-1.86 (m, 3H).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 174.67 y 174.49 (NCO), 149.41 y 149.30 (C₆), 148.38 y 147.99 (C₂), 143.27 y 142.97 (C₄), 131.07 y 130.41 (C₃), 122.33 y 121.20 (C₅), 58.13 (CH), 49.74 y 48.44 (CH₂), 47.44 (CH₂), 35.13 y 34.62 (NMe), 30.99 y 30.61 (CH₂), 26.49 y 26.34 (CH₂).

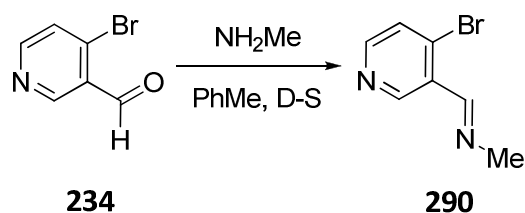
EM (IQ), m/z (%): 256 ($[M + H]^+ + 2$, 11), 254 ($[M + H]^+$, 34), 218 ($[M - Cl]^+$, 100).

EM (IQ), alta resolución calculado para $C_{12}H_{17}N_3O^{35}Cl$, $[(M + H)^+]$: 254.1060, encontrado: 254.1064.

EM (IQ), alta resolución calculado para $C_{12}H_{17}N_3O^{37}Cl$, $[(M + H)^+ + 2]$: 256.1031, encontrado: 256.1036.

IR ($CHCl_3$): 3297 (N-H st), 2957, 2927, 1648 (C=O), 1395, 1090 cm^{-1} .

Obtención de la *N*-[(4-bromopiridin-3-il)metilen]metanamina (290).

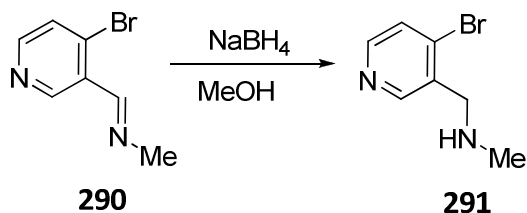


A una disolución del aldehído **234** (246 mg, 1.32 mmol) en tolueno (25 mL) se le adicionó *N*-metilamina en H₂O (40%) (0.227 mL, 2.64 mmol) y se agitó a 150 °C en un matraz provisto con un Dean-Stark. Al cabo de 48 h. se dejó enfriar y se evaporó el disolvente. Se obtuvo la imina **290** (260 mg, 99%) como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 9.81 (s ancho, 1H, ArH), 8.69 (señal ancha, 1H, ArH), 8.49 (señal ancha, 1H, ArH), 7.60 (señal ancha, 1H, ArH), 3.69 (señal ancha, 3H, NMe).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 158.64 (CH), 150.76 (CH), 149.49 (CH), 133.94 (C), 130.30 (C), 127.52 (CH), 48.34 (NMe).

Obtención de la [(4-bromopiridin-3-il)metil]metilamina (291**).**



Se añadió NaBH₄ (743 mg, 19.65 mmol) fraccionadamente a una disolución de la imina **290** (399 mg, 2.00 mmol) en MeOH (20 mL). Después de 17 h. de agitación a temperatura ambiente se adicionó una disolución acuosa de HCl (10%) hasta alcanzar pH 7-8 y se evaporó el disolvente. Se añadió H₂O (8 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×8 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró y se evaporó el disolvente. Se obtuvo la amina **291** (321 mg, 80%) como un aceite.

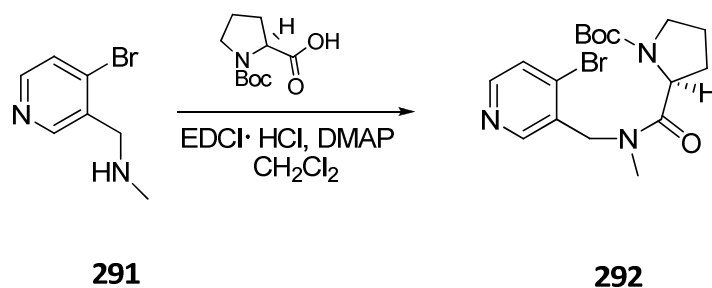
¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.54 (s, 1H, H₂), 8.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₆), 7.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₅), 3.86 (s, 2H, CH₂), 2.46 (s, 3H, NMe).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 150.86 (C₂), 149.12 (C₆), 134.93 (C₃), 134.42 (C₄), 127.83 (C₅), 53.02 (CH₂), 35.74 (NMe).

EM (IE), *m/z* (%): 201 (M⁺ + 2, 2), 199 (M⁺, 3), 121 ([M - Br]⁺, 8).

IR (CHCl₃): 2925, 1731, 1462, 1270 cm⁻¹.

Obtención del (2S)-2-({[(4-bromopiridin-3-il)metil](metil)amino}carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (292**).**



A una disolución de Boc-L-prolina (312 mg, 1.45 mmol), EDCI·HCl (278 mg, 1.45 mmol) y DMAP (29 mg, 0.24 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL), se le adicionó la bromoamina **291** (243 mg, 1.21 mmol) disuelta en CH₂Cl₂ (8 mL) y se dejó agitando a temperatura ambiente. Al cabo de 24 h. se le añadió una disolución acuosa de NaHCO₃ (10 mL), se extrajo con CH₂Cl₂ (3×5 mL) y se lavó con salmuera (3×5 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Su purificación mediante una columna cromatográfica (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) dio lugar a la amida **292** (481 mg, 45%).

El gran desdoblamiento observado en la señal del N-Me, y en la del α-hidrógeno de la unidad de prolina, indica la presencia de los dos rotámeros de la amida terciaria en una proporción (80:20), con un desdoblamiento adicional debido a la coexistencia de rotámeros en el carbamato. También se observa desdoblamiento en algunas señales del espectro de ¹³C-RMN.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8.46 (s ancho, 0.12H, H₂), 8.43 (señal ancha, 0.8H, H₂) y 8.40 (s ancho, 0.08H, H₂), 8.39-8.37 (m, 0.2H, H₆), 8.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.35H, H₆) y 8.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.45H, H₆), 7.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.08H, H₅), 7.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.12H, H₅), 7.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.35H, H₅) y 7.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.45H, H₅), 5.02 (d, *J* = 17.8 Hz, 0.12H, H₁), 4.91 (d, *J* = 15.9 Hz, 0.45H, H₁), 4.85 (d, *J* = 17.8 Hz, 0.08H, H₁) y 4.78 (d, *J* = 15.6 Hz, 0.35H, H₁), 4.75 (dd, *J* = 8.3 y 3.4 Hz, 0.45H, CH), 4.68 (d, *J* = 15.6 Hz, 0.35H, H₁), 4.65 (dd, *J* = 8.5 y 3.7 Hz, 0.35H, CH), 4.59 (d, *J* = 17.8 Hz, 0.12H, H₁), 4.57 (d, *J* = 15.9 Hz, 0.45H, H₁), 4.57-4.51 (m, 0.2H), 4.42 (dd, *J* = 7.3 y 4.7 Hz, 0.08H), 3.68-3.57 (m, 1H),

3.54-3.42 (m, 1H), 3.13 (s, 1.35H, NMe), 3.10 (s, 1.05H, NMe), 3.05 (s, 0.24H, NMe) y 3.01 (s, 0.36H, NMe), 2.28-2.03 (m, 2H, CH₂), 1.97-1.87 (m, 2H, CH₂), 1.48 (s, 4.05H, CH₃), 1.47 (s, 0.72H, CH₃), 1.46 (s, 1.08H, CH₃) y 1.41 (s, 3.15H, CH₃).

¹³C-RMN y DEPT (CDCl₃), δ (ppm): 173.02 (NCO), 154.45, 154.33 y 153.59 (NCOO), 150.19, 149.98, 149.80 y 149.58 (C₂), 149.24, 149.07, 148.84 y 148.32 (C₆), 133.84, 133.74, 133.25 y 133.09 (C₃), 132.38, 132.30, 131.77 y 131.05 (C₄), 127.83, 127.66 y 127.55 (C₅), 79.52 (C), 56.46, 56.14 y 55.85 (CH), 51.54, 51.45, 49.30 y 49.05 (CH₂), 46.77, 46.65 y 46.48 (CH₂), 35.23 y 35.16 (NMe), 30.37, 30.21, 29.56 y 29.46 (CH₂), 28.39 y 28.26 (3×CH₃), 24.38, 24.25, 23.40 y 23.31 (CH₂).

EM (IQ), m/z (%): 400 ([M + H]⁺ + 2, 42), 398 ([M + H]⁺, 43), 218 (100).

EM (IQ), alta resolución calculado para C₁₇H₂₅N₃O₃⁷⁹Br, [(M + H)⁺]: 398.1079, encontrado: 398.1087.

EM (IQ), alta resolución calculado para C₁₇H₂₅N₃O₃⁸¹Br, [(M + H)⁺ + 2]: 400.1059, encontrado: 400.1062.

IR (CHCl₃): 2970, 2928, 1695 (C=O), 1664 (C=O), 1400, 1165, 1125 cm⁻¹.

Método general de determinación de ee en HPLC:

Equipo: HPLC Agilent 1200 Series, equipado con una bomba cuaternaria. Detector UV: Monitor de longitud de onda múltiple, 1024-element diode array. Adquisición de datos: Agilent ChemStation B.04.01.

Columna:	CHIRALCEL OD-H (ø 0.46 × 25 cm)
Composición columna:	celulosa tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) En 5 µm silica-gel.
Inyección:	50 µL
Detección:	Longitud de onda: 254 nm.
Disolvente:	<i>n</i> -hexano/2-propanol (gradiente de 80:20 a 50:50) Tiempo: 20 min.
Velocidad de flujo:	0.5 mL/min.
Temperatura:	De 0 a 40 °C.

Datos experimentales de los ensayos biológicos *in Vitro*.

MÉTODOS SIMPLIFICADOS

BINDING DEL RECEPTOR 5-HT_{2A} DE SEROTONINA

Tampón de incubación:	50mM Tris-HCl pH = 7.5
Tampón de filtración:	50mM Tris-HCl pH = 6.6
Membranas:	80 µg/punto. Procedentes de células CHO-5HT _{2A} y preparadas en el laboratorio de la USEF (P29 30/07/08). La concentración de proteína es de 2926 µg/mL.
Radioligando:	[³ H]-Ketanserina, 1 nM (67 Ci/mmol, 1 mCi/mL, Perkin Elmer NET-791)
Inespecífico:	Metisergida 1 µM (sigma M137)
Incubación:	30 minutos a 37 °C
Filtración:	Filtros GF/B pretratados con polietilenimina 0.5%. Lavar 6x250 µL de tampón de lavado.

BINDING DEL RECEPTOR 5-HT_{2c} DE SEROTONINA

Tampón de incubación:	50mM Tris-HCl pH = 7.5
Tampón de filtración:	50mM Tris-HCl pH = 6.6
Membranas:	10 µg/punto. Procedentes de una línea celular Hela-5HT _{2c} y preparadas en el laboratorio (P17 16/07/08). La concentración de proteína es de 4480 µg/ml.
Radioligando:	[³ H]-Mesulergina, 4 nM (70 Ci/mmol, 1 mCi/ml, Amersham TRK-845)
Inespecífico:	Mianserina 10 µM (sigma M2525)
Incubación:	30 minutos a 37 °C
Filtración:	Placa GF/C pretratada con 0.5% de polietilenimina. Lavar 4x250 µL de tampón de lavado.

BINDING DEL RECEPTOR D₁ DE DOPAMINA

Tampón de incubación:	50mM Tris-HCl pH = 7.4 5 mM MgCl ₂
Tampón de filtración:	50mM Tris-HCl pH = 7.4
Membranas:	4 µg/punto. Procedentes de una línea celular (CHO-K1) de PerkinElmer (Ref: ES-172-M400UA / Lot: 413-028-AL). La concentración de proteína es de 1.6 mg/mL.
Radioligando:	[³ H]-SCH 23390, 0.7 nM (86 Ci/mmol, 1 mCi/ml, Amersham TRK-876)
Inespecífico:	(+)-Butaclamol 1 µM (sigma D033)
Incubación:	60 minutos a 27 °C
Filtración:	Filtros GF/B pretratados 0.5% de polietilenimina. Lavar 9 x 500 µL de tampón de lavado

BINDING DEL RECEPTOR D₂ DE DOPAMINA

Tampón de incubación:	50mM Tris-HCl pH = 7.4 120 mM NaCl 5 mM KCl 5 mM MgCl ₂ 1mM EDTA
Tampón de filtración:	50mM Tris-HCl pH = 7.4 0.9 % NaCl
Membranas:	30 µg/punto. Procedentes de células CHO-D ₂ preparadas en el laboratorio (04-07-08). La concentración de proteína es de 2078 µg/ml.
Radioligando:	[³ H]-Spiperona, 0.2 nM (92 Ci/mmol, 1 mCi/ml, Amersham TRK-818)
Inespecífico:	Sulpiride 10 µM (sigma S112)
Incubación:	120 minutos a 25 °C

Filtración: Placa GF/C pretratados con polietilenimina 0.5%. Lavar 4x250 µL de tampón de lavado.

BINDING DEL RECEPTOR D₃ DE DOPAMINA

Tampón de incubación: 50mM Tris-HCl pH = 7.4

150 mM NaCl

5 mM KCl

5 mM MgCl₂

1.5 mM CaCl₂

5mM EDTA

Tampón de filtración: 50mM Tris-HCl pH = 7.4

Membranas: 50 µg/punto. Procedentes de células CHO-D₃ preparadas en el laboratorio (30-10-08). La concentración de proteína es de 2077 µg/ml.

Radioligando: [³H]-Spiperona, 1 nM (92 Ci/mmol, 1 mCi/ml, Amersham TRK-818)

Inespecífico: Haloperidol 1 µM (sigma H1512)

Incubación: 60 minutos a 25 °C

Filtración: Filtros GF/B pretratados con polietilenimina 0.5%. Lavar 6x250 µL de tampón de lavado.

BINDING Gaba_B

Tampón de incubación: HBSS (Sigma)

Tampón de lavado: HBSS (Sigma)

Membranas: 15 µg/punto. Procedentes de una línea celular Chem-1 de Millipore (Lote: R0705E0038) y preparadas en el laboratorio. Concentración de proteína: 1000 µg/ml.

Radioligando: [³H]-CGP54626A, 5 nM (60 Ci/mmol, 1 mCi/ml, ITISA)

Inespecífico: CGP55845 10 µM (Tocris).

Incubación: 90 minutos a 25 °C en placa de polipropileno (V_T=250 µL).

	Pasar 200 µL a placa GF/C
Filtración:	Filtros GF/C pretratados con 0.5% PEI y tratados con 50mM Tris-HCl (pH = 7.4) 15 minutos. Lavar 4x250µl de tampón de lavado

BINDING DEL RECEPTOR A₁ HUMANO

Membranas:	células CHO-A ₁ (Euroscreen, Gosselies, Bélgica)
Radioligando:	[³ H]DPCPX 2 nM.
Inespecífico:	(R)-PIA 10 µM
Incubación:	60 min. a 25 °C.
Filtración:	En microplate beta scintillation counter (Microbeta Trilux, Perkin-Elmer, Madrid, España).

BINDING DEL RECEPTOR A_{2A} HUMANO

Membranas:	células HeLa-A _{2A}
Radioligando:	[³ H]ZM241385 3 nM.
Inespecífico:	NECA 50 µM
Incubación:	30 min. a 25 °C.
Filtración:	En microplate beta scintillation counter (Microbeta Trilux, Perkin-Elmer, Madrid, España).

BINDING DEL RECEPTOR A_{2B} HUMANO

Membranas:	células HEK-293-A _{2B} (Euroscreen, Gosselies, Bélgica)
Radioligando:	[³ H]DPCPX 35 nM.
Inespecífico:	NECA 400 µM
Incubación:	30 min. a 25 °C.
Filtración:	En microplate beta scintillation counter (Microbeta Trilux, Perkin-Elmer, Madrid, España).

BINDING DEL RECEPTOR A₃ HUMANO

Membranas:	células HeLa-A ₃ (Euroscreen, Gosselies, Bélgica)
Radioligando:	[³ H]NECA 30 nM.
Inespecífico:	(R)-PIA 100 μM
Incubación:	180 min. a 25 °C.
Filtración:	En microplate beta scintillation counter (Microbeta Trilux, Perkin-Elmer, Madrid, España).

CONTROLES UTILIZADOS PARA VALIDAR LOS ENSAYOS

Receptor 5-HT_{2A} de serotonina

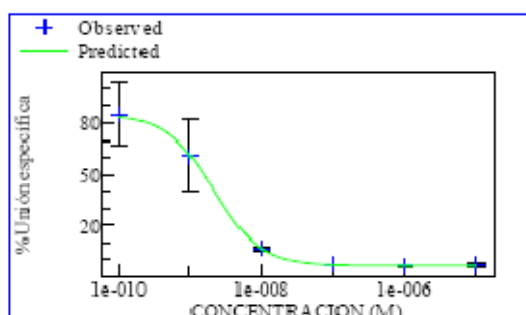


Figura 1: Curva de competición de risperidona frente a [³H]-Ketanserina 1nM en el receptor 5-HT_{2A}, utilizando Metisergida 1 μM para determinar la unión no específica.

Receptor 5-HT_{2C} de serotonina

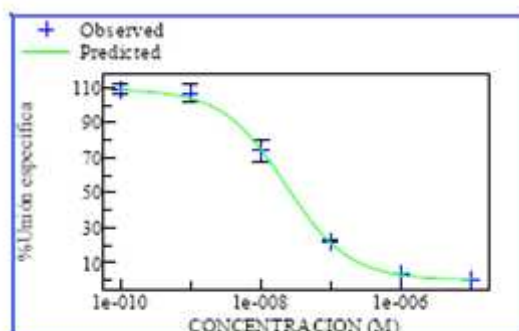


Figura 2: Curva de competición de clozapina frente a [³H]-Mesulergina, 4 nM en el receptor 5-HT_{2C}, utilizando Mianserina 10 μ M para determinar la unión no específica.

Receptor D₁ de dopamina

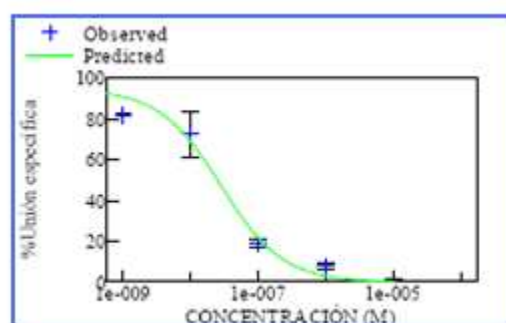


Figura 3: Curva de competición de haloperidol frente a [³H]-SCH23390 0.7nM en el receptor D₁, utilizando (+)-butaclamol 1 μ M para determinar la unión no específica.

Receptor D₂ de dopamina

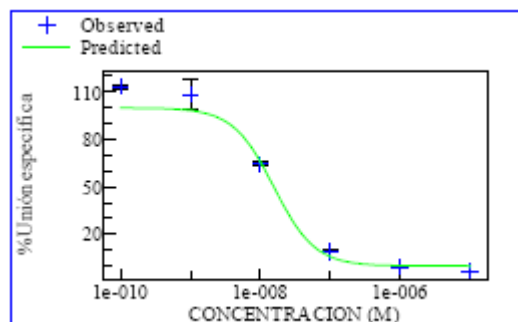


Figura 4: Curva de competición de haloperidol frente a [³H]-Spiperona 0.2 nM en el receptor D₂, utilizando sulpiride 10μM para determinar la unión no específica.

Receptor D₃ de dopamina

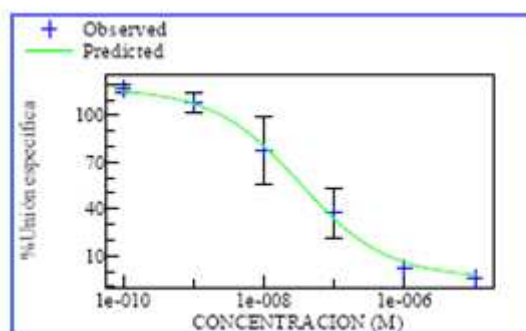


Figura 5: Curva de competición de aripiprazol frente a [³H]-Spiperona 1 nM en el receptor D₃, utilizando haloperidol 1 μM para determinar la unión no específica.

Estandar binding humano Gaba_B (CGP55845).

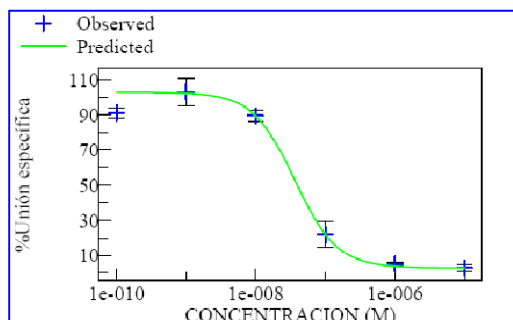


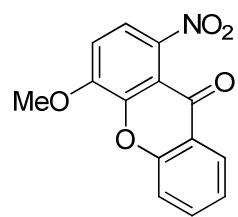
Figura 6: curva de competición

Tabla 1: Valores de afinidad (K_i) obtenidos y descritos en la bibliografía para los compuestos control utilizados para validar el ensayo

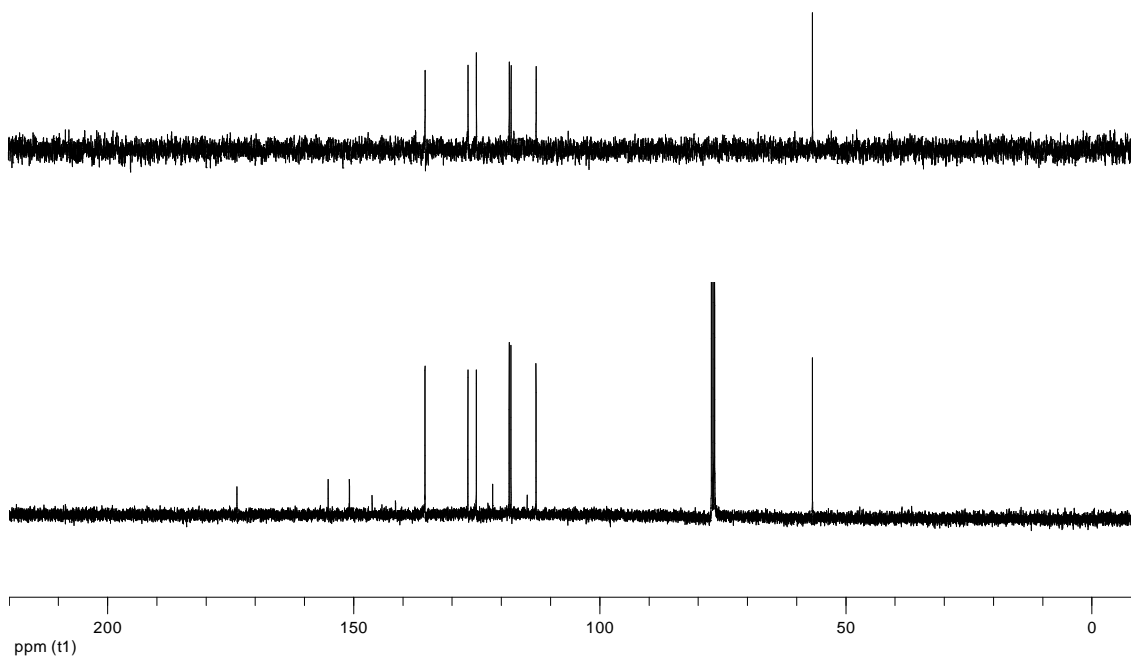
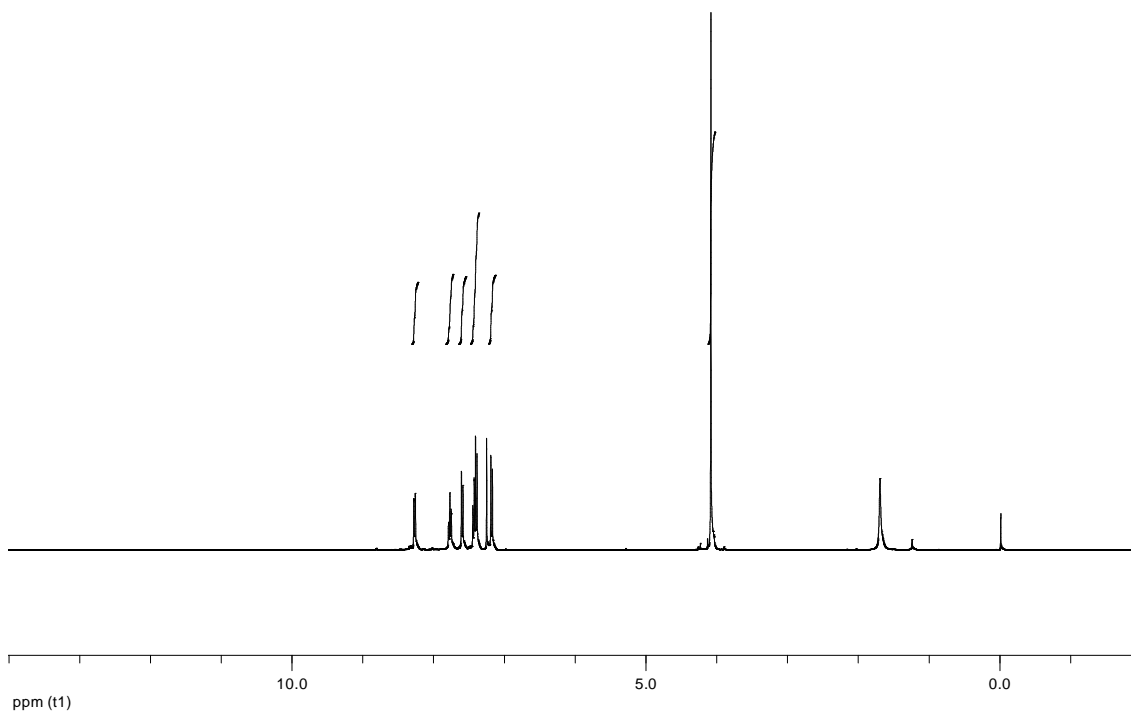
RECEPTOR	COMPUESTO	Ki (nM) descrita	Ki (nM) obtenida	Referencia Bibliográfica
5-HT _{2A}	Risperidona	0.2	1.06	Seeman P., Clinical Neuroscience Research 2001; 1:53-60
5-HT _{2C}	Clozapina	21.0	12.21	Fernandez y cols., J Med Chem 2005; 48:1709-12
D ₁	Haloperidol	27	7.62	Sunahara RK et al., Nature 1991; 350(6319): 614-19
D ₂	Haloperidol	2.9	1.07	Seeman P., Clinical Neuroscience Research 2001; 1:53-60
D ₃	Aripiprazol	9.7	8.63	Shapiro DA et al., Neuropsychopharmacology 2003; 28:1400-1411

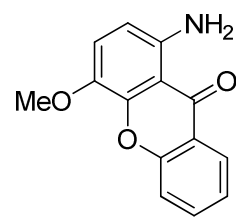
Tabla 2: Valores de afinidad (K_i) obtenidos y descritos en la bibliografía para los compuestos control utilizados para validar el ensayo

Receptor	Compuesto	K_i descrita (nM)	K_i obtenida (nM)	Referencia Bibliográfica
GabaB	CGP55845	43	17	Green et al; Br J Pharmacol. 2000; 131:1766-74.

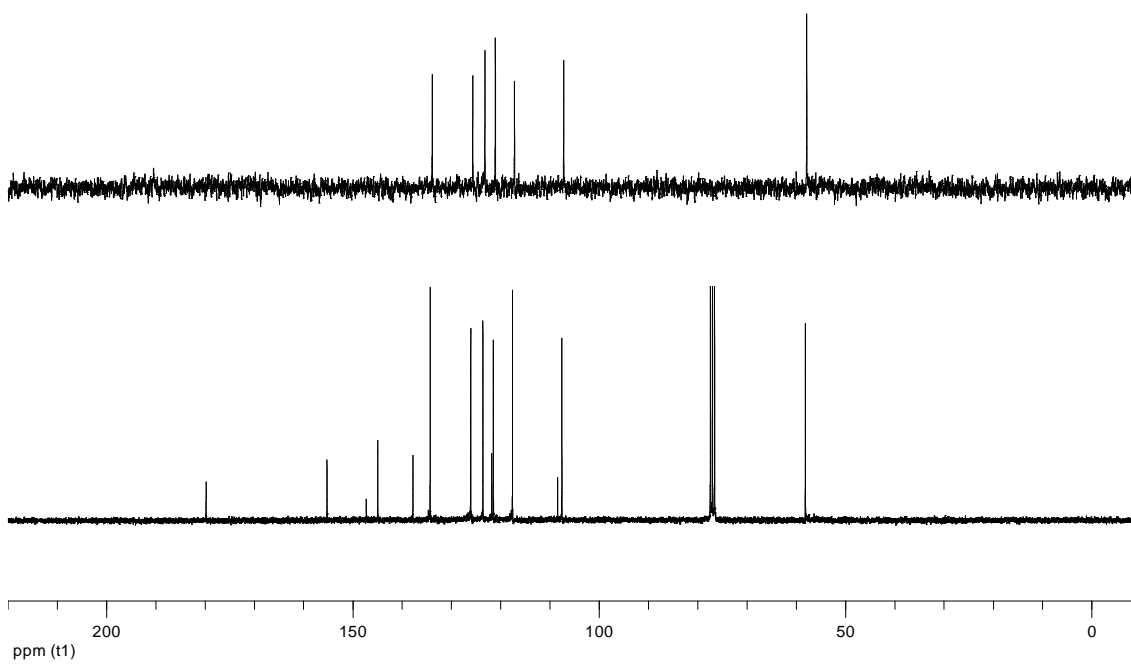
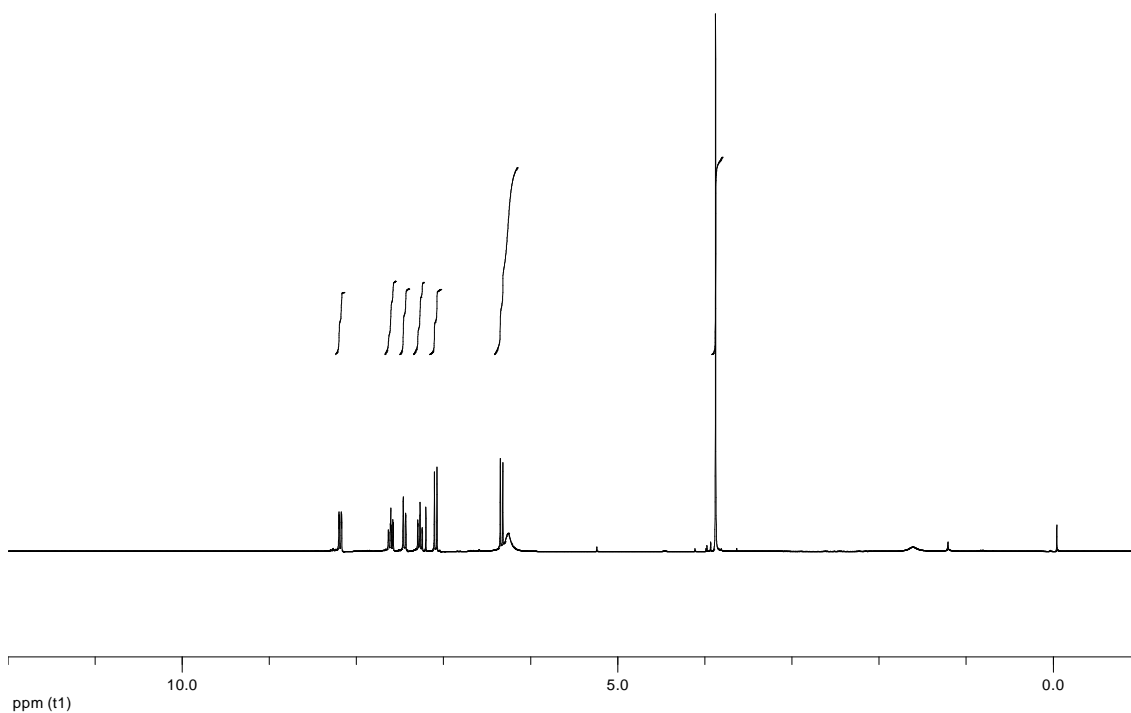


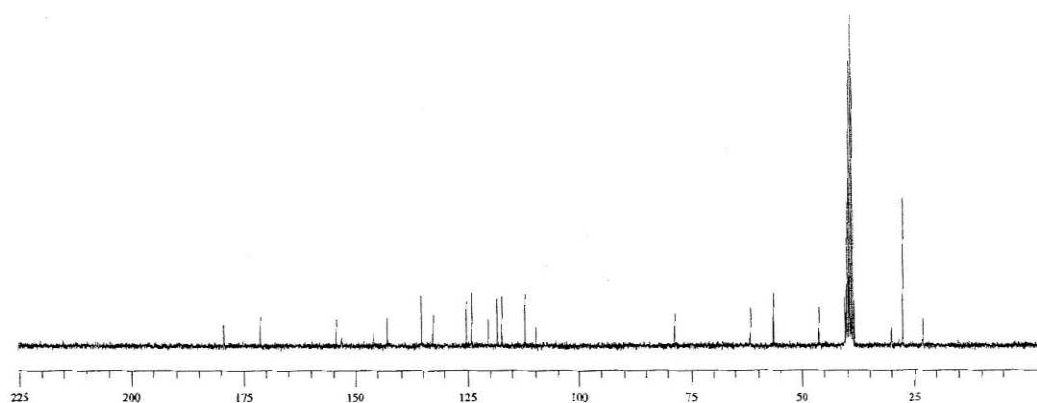
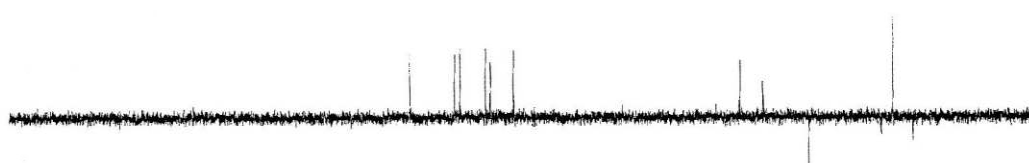
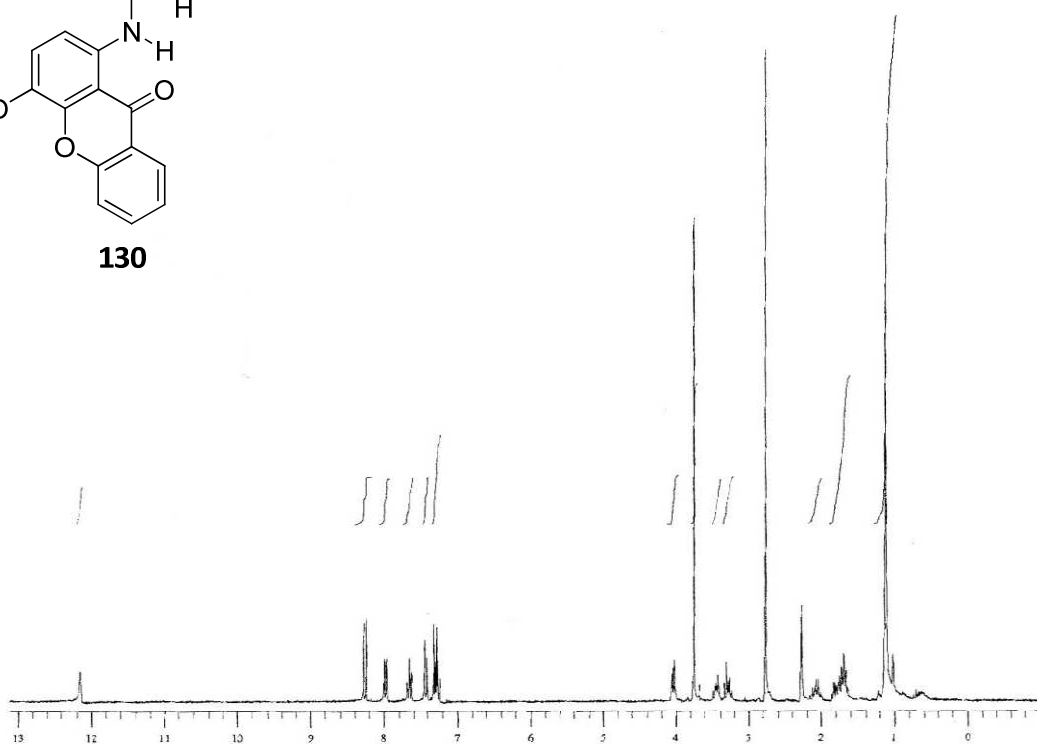
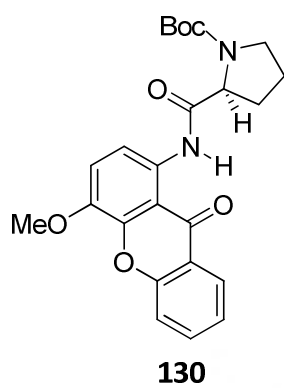
128

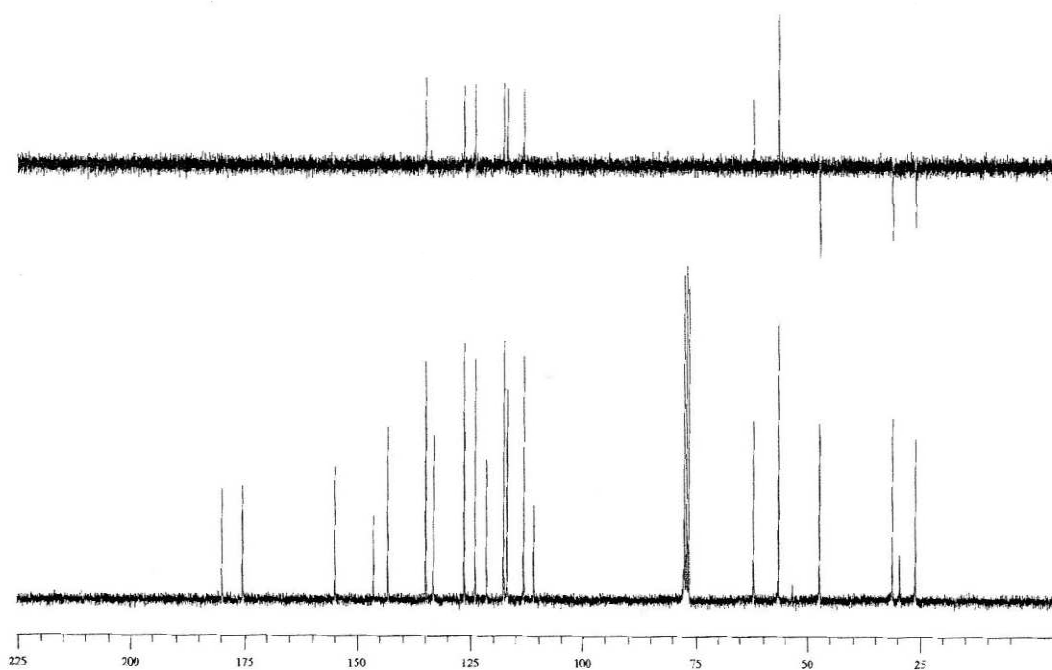
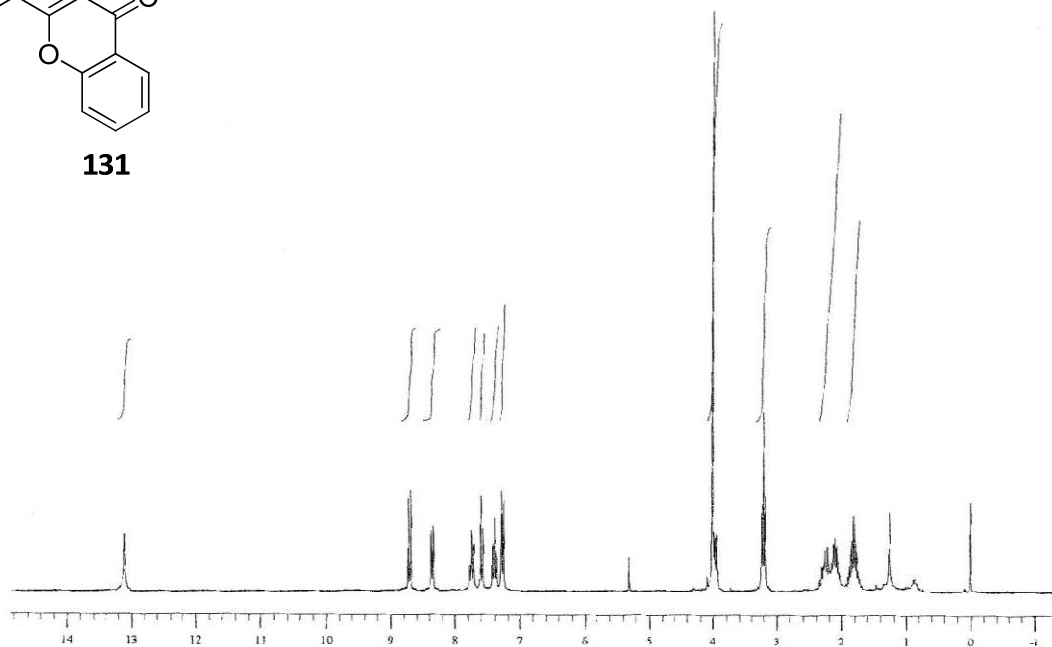
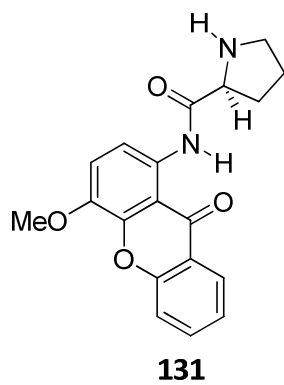


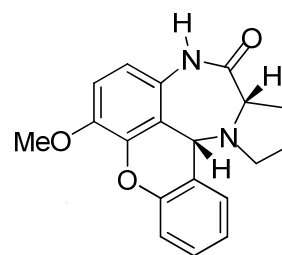


129

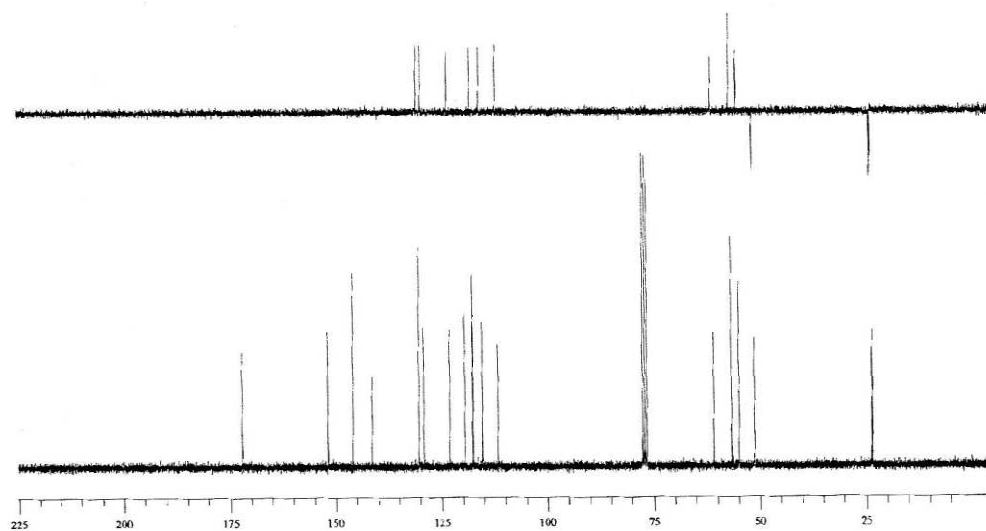
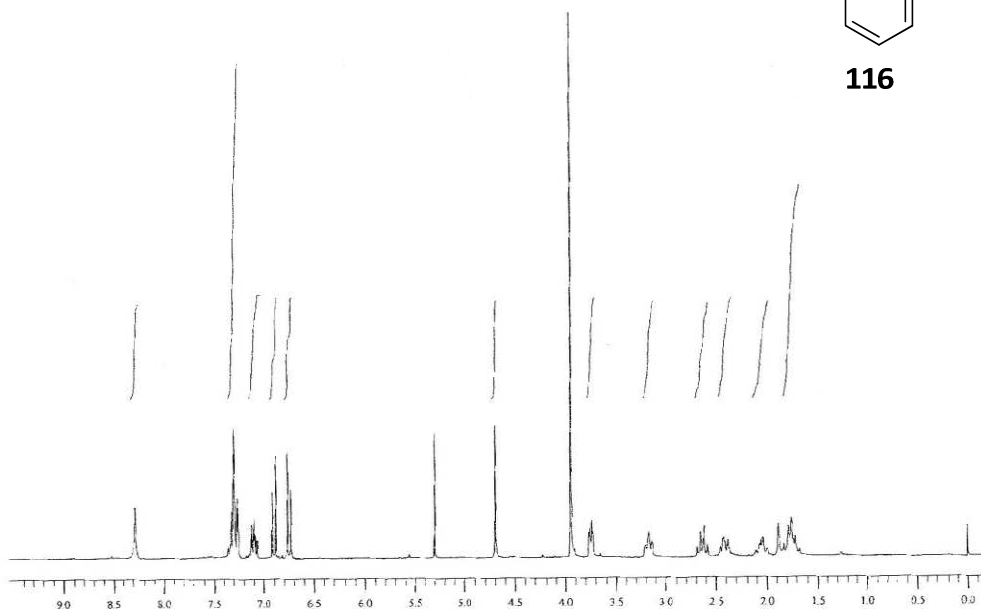


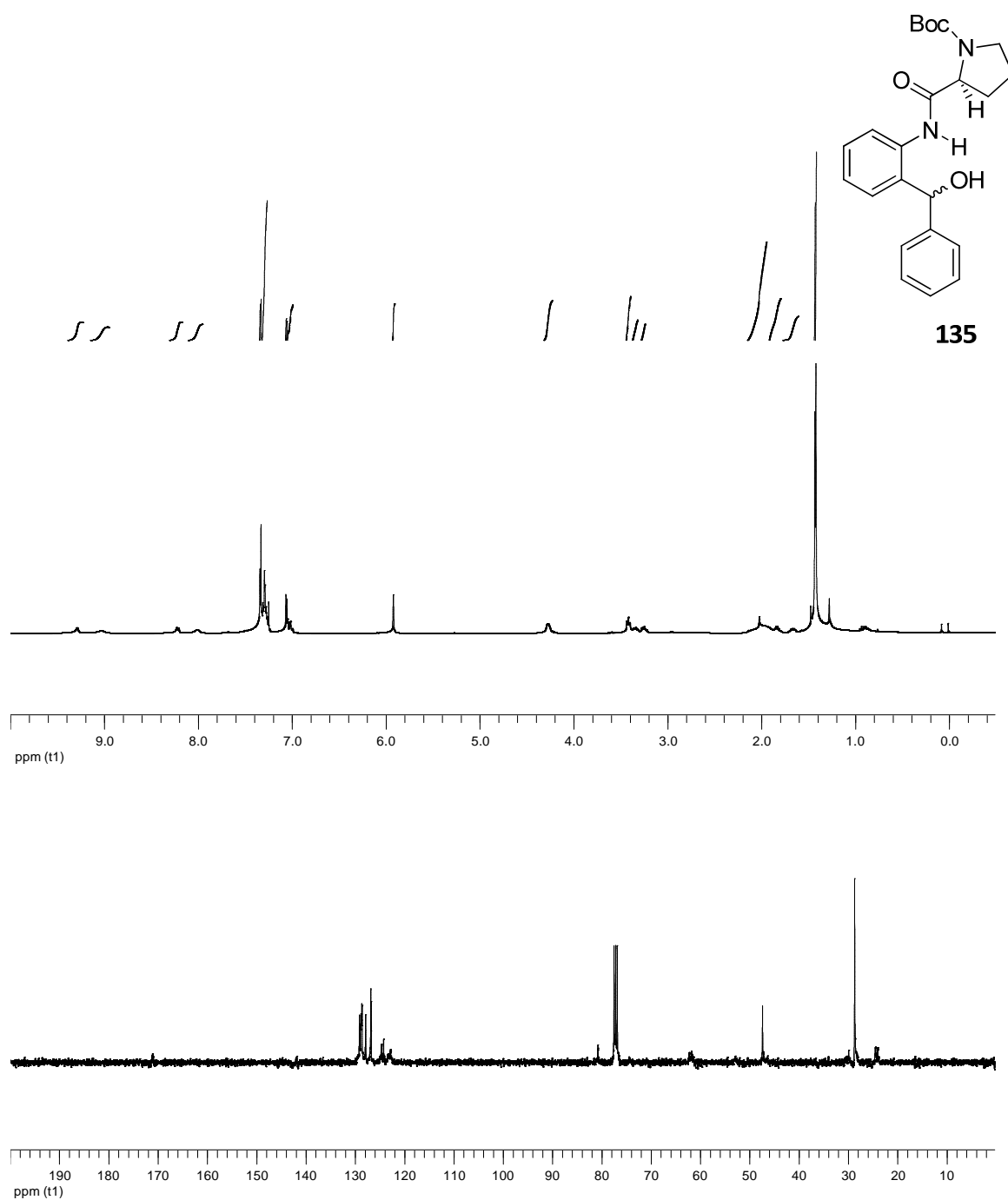




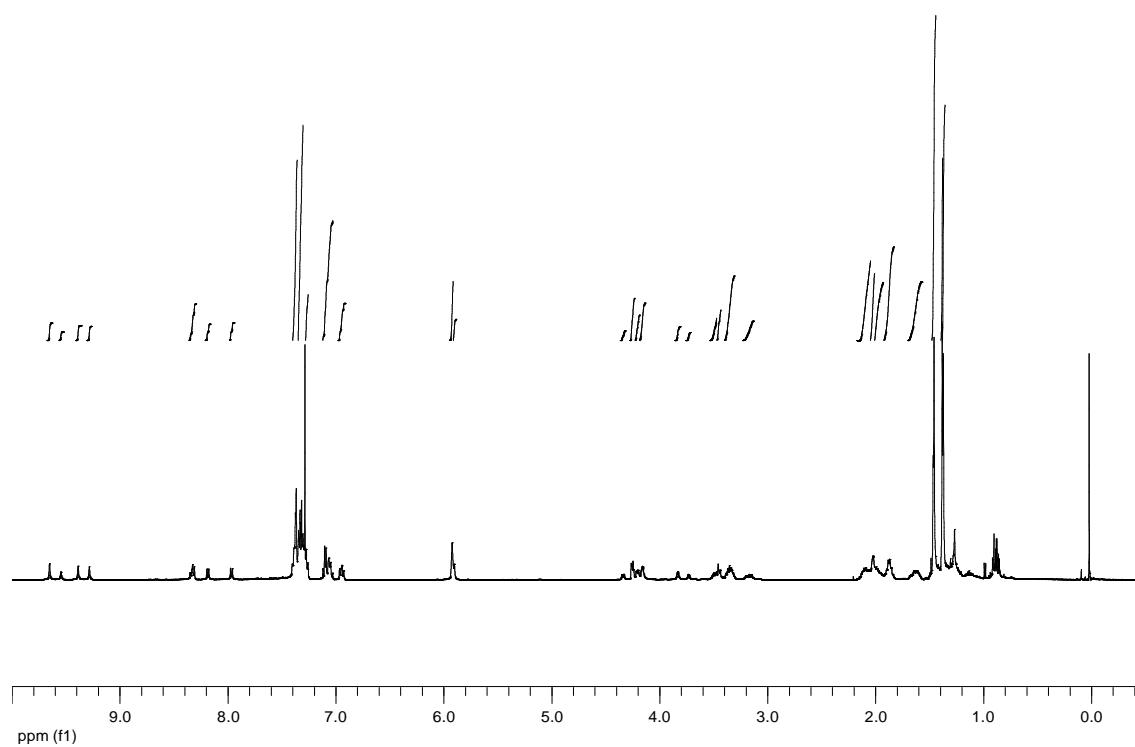


116

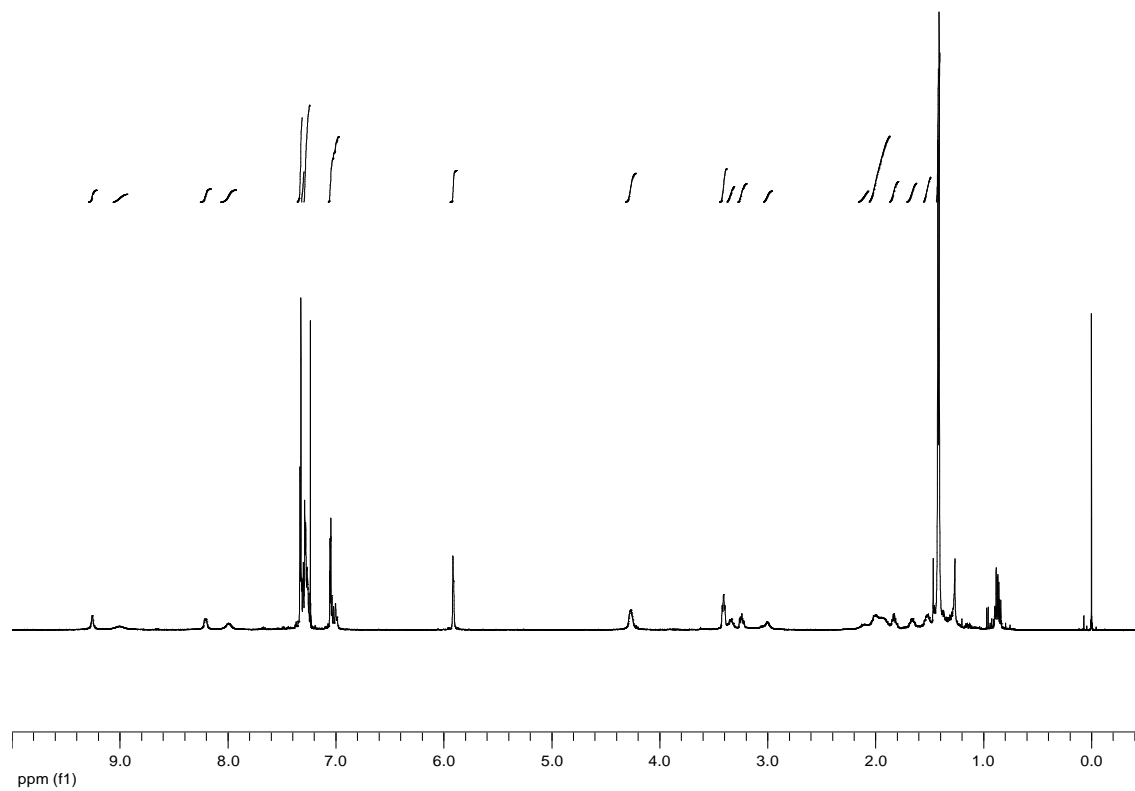


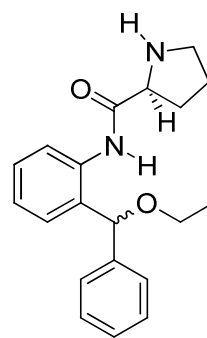


135 a 0 °C

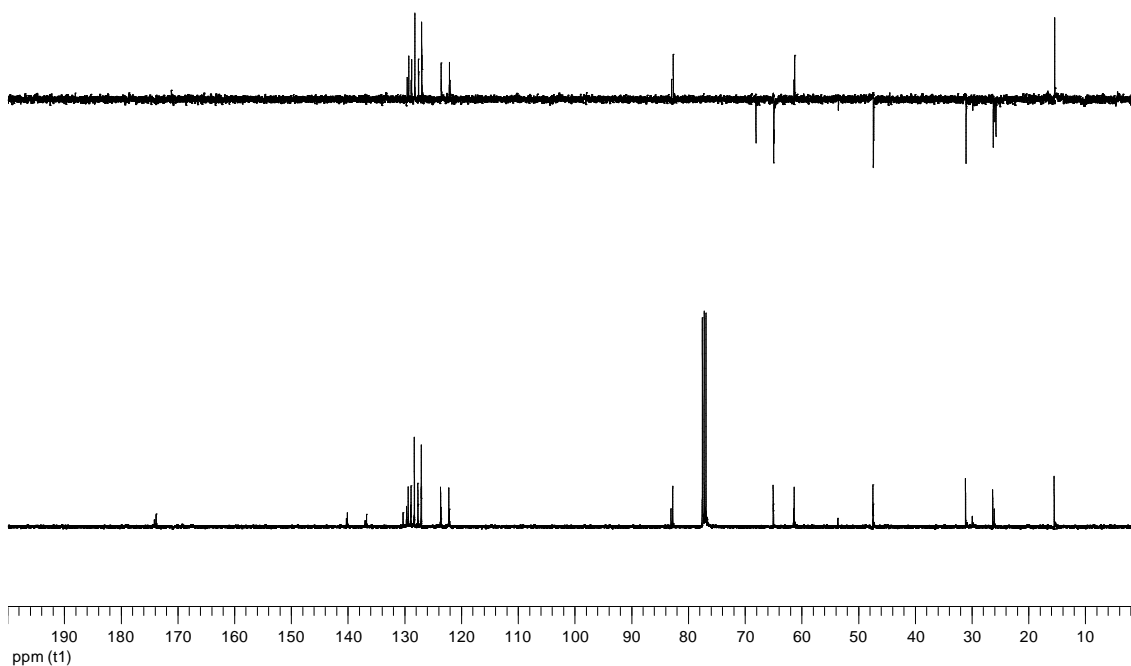
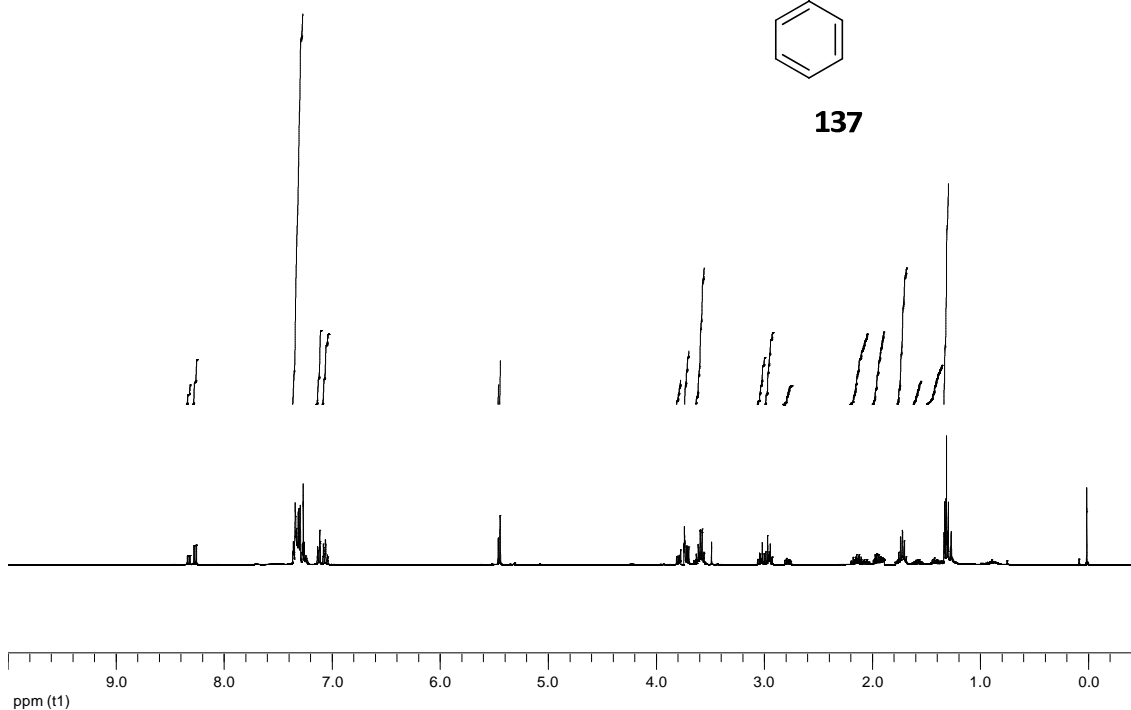


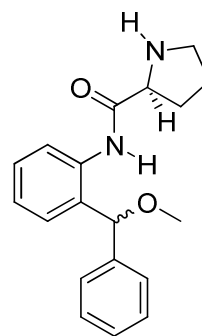
135 a 60 °C



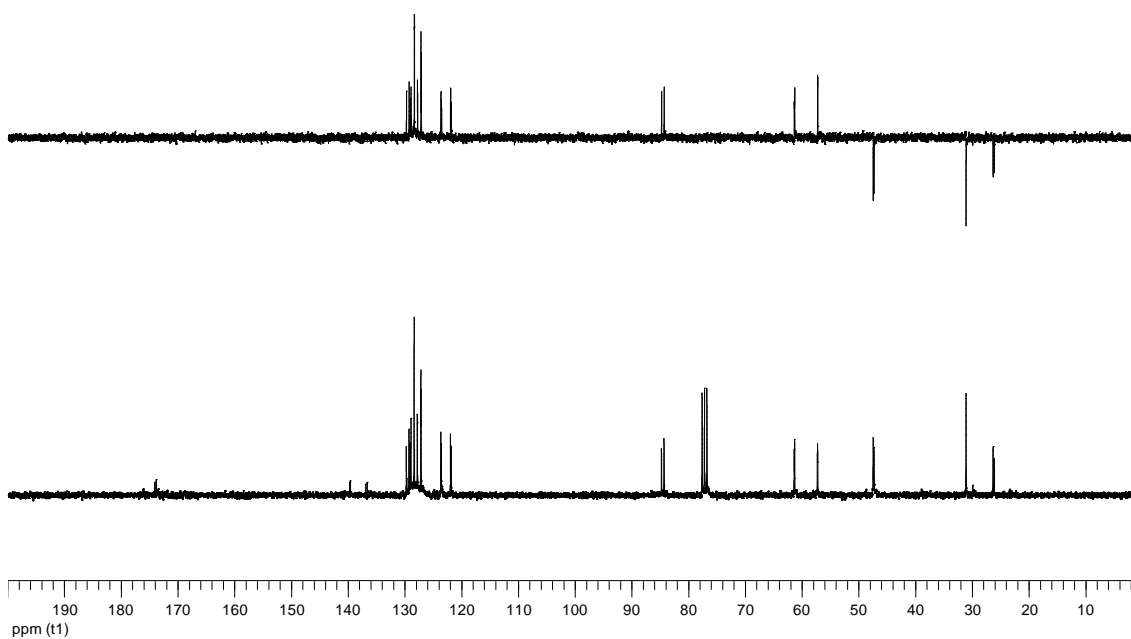
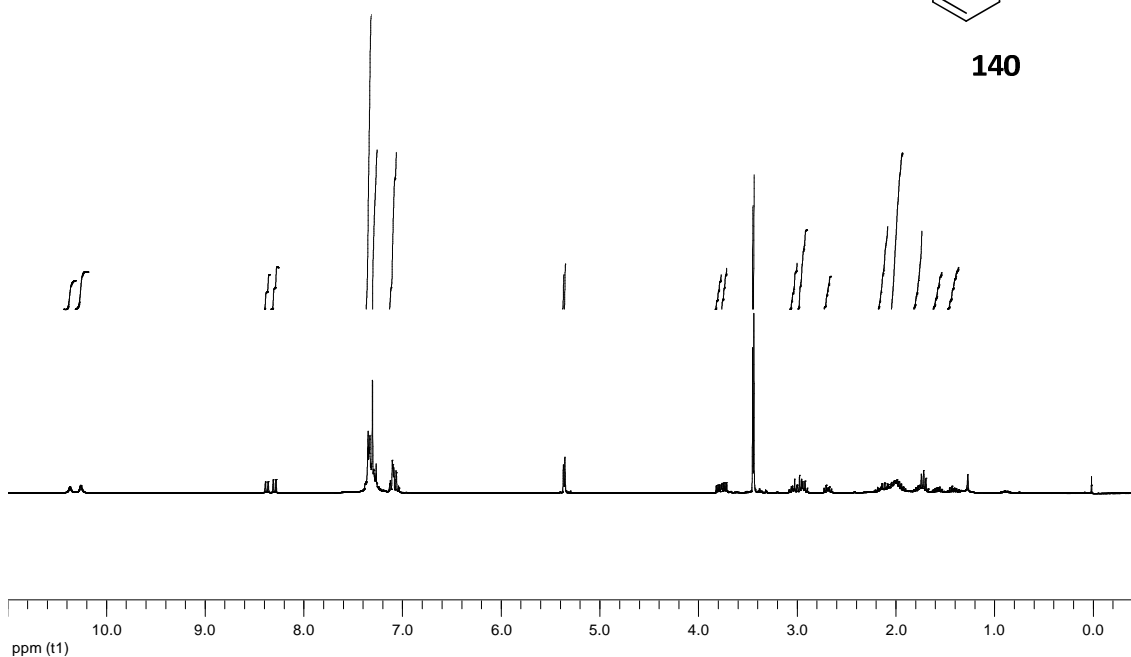


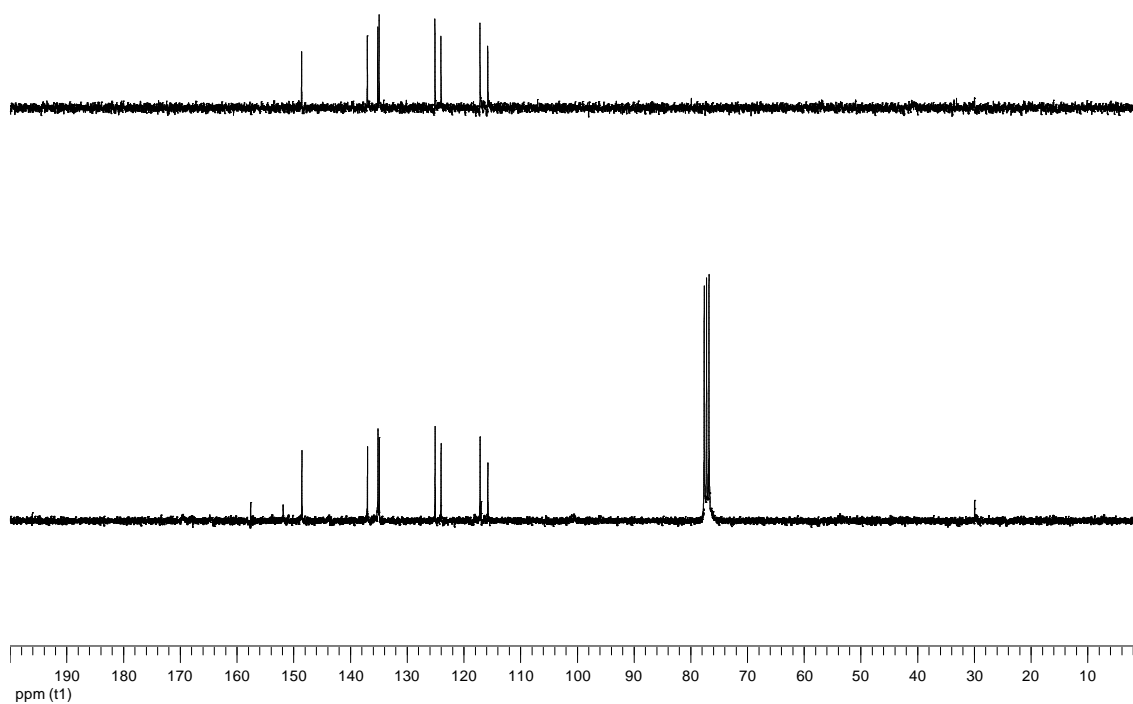
137

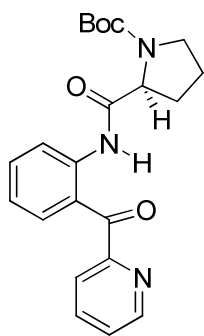




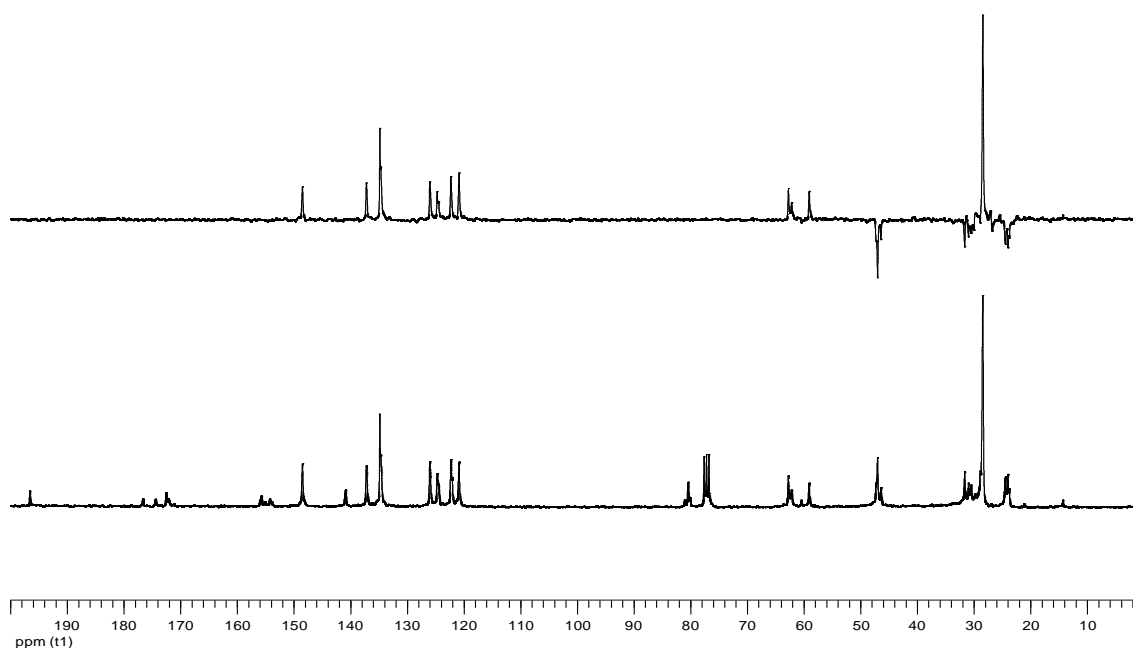
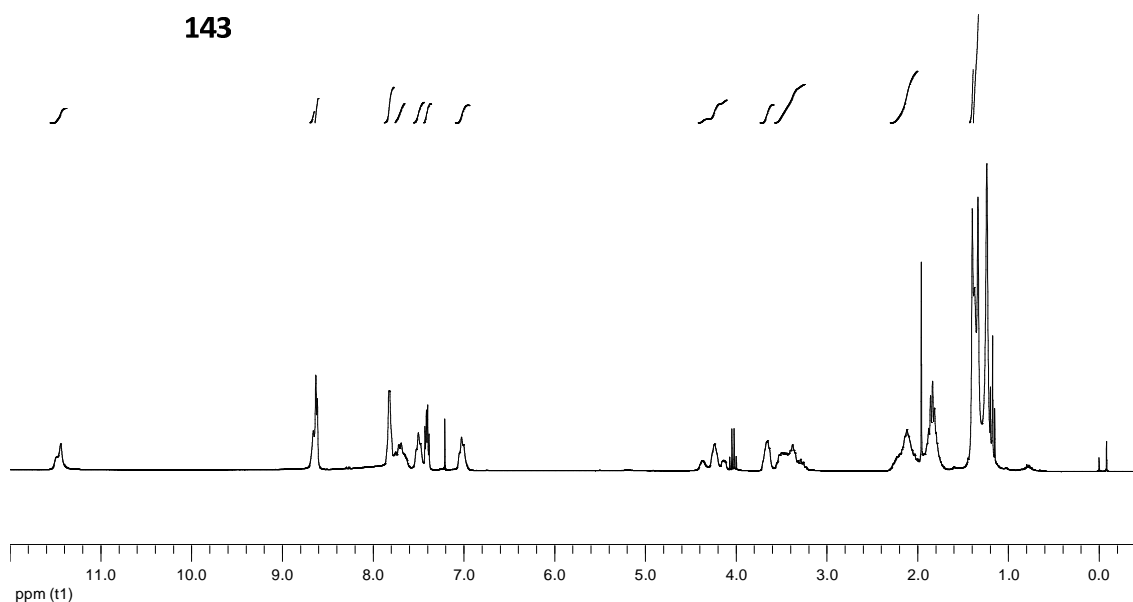
140

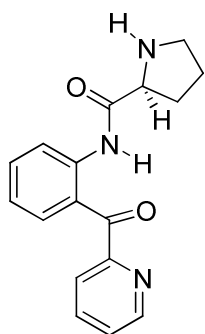




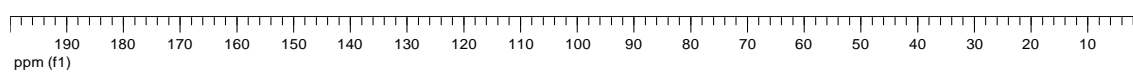
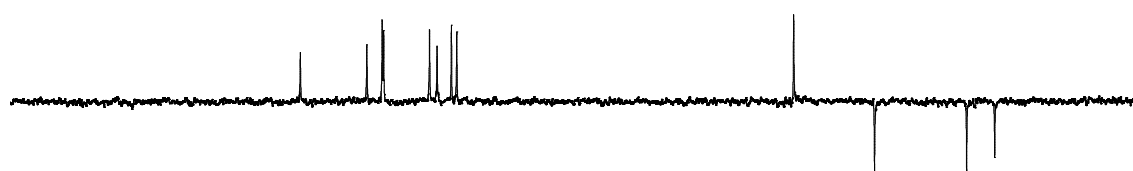
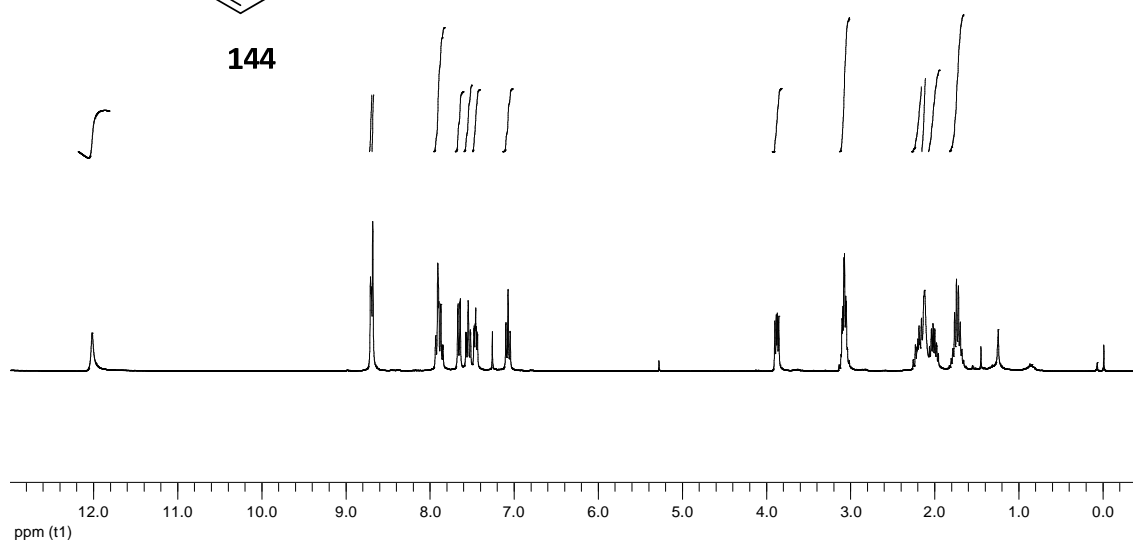


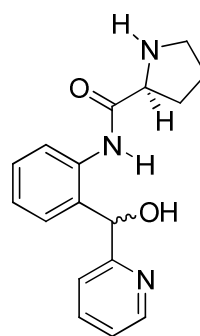
143



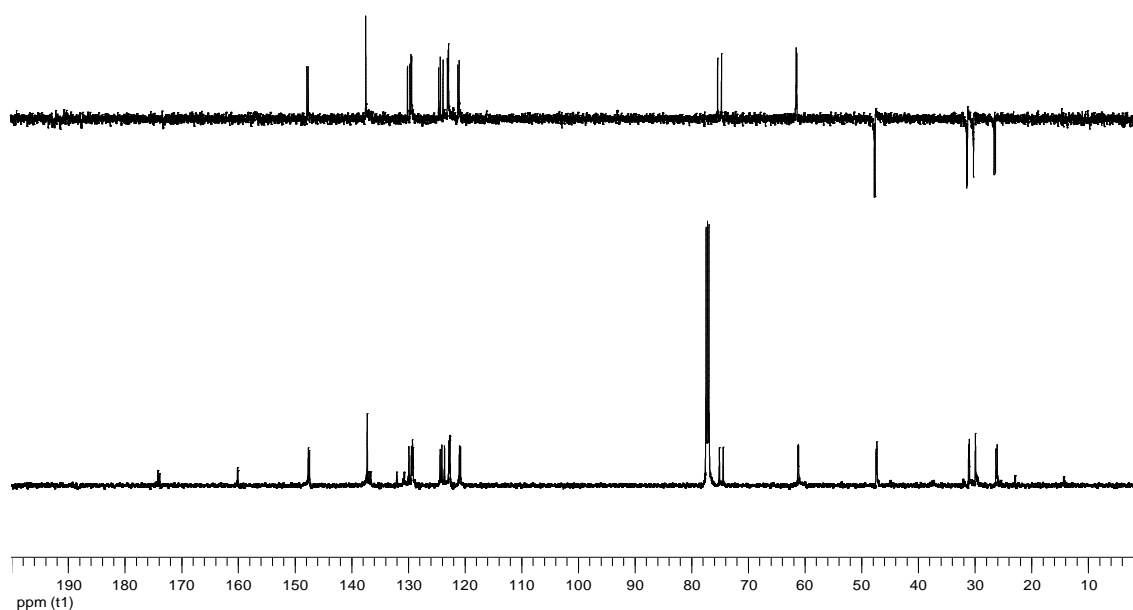
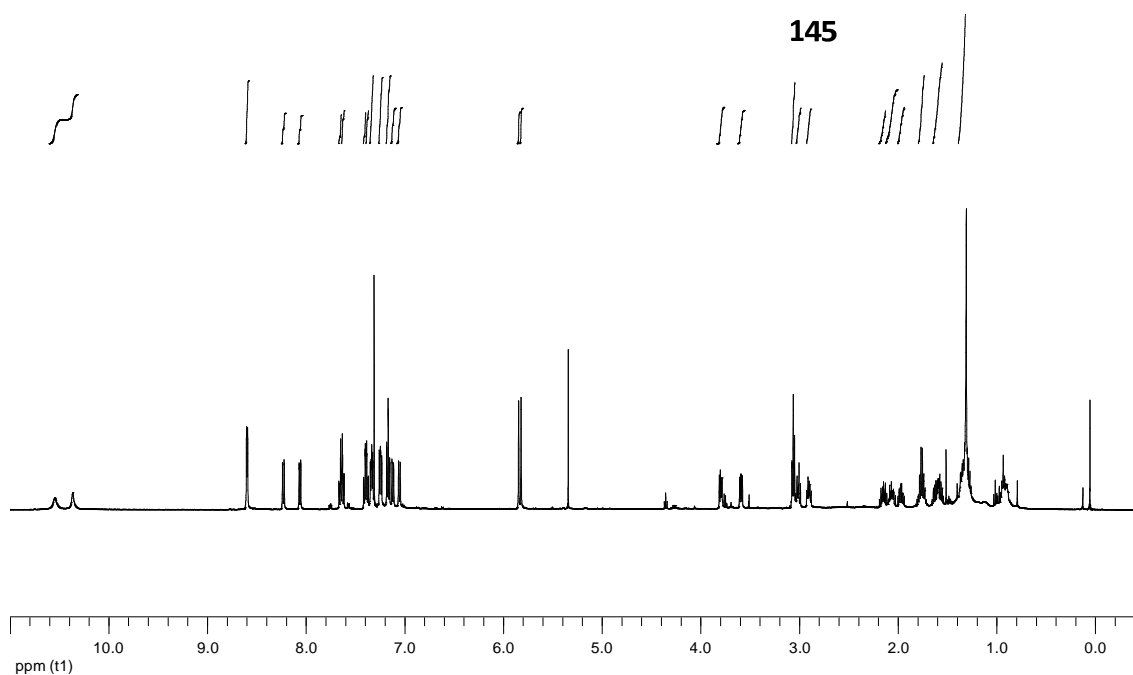


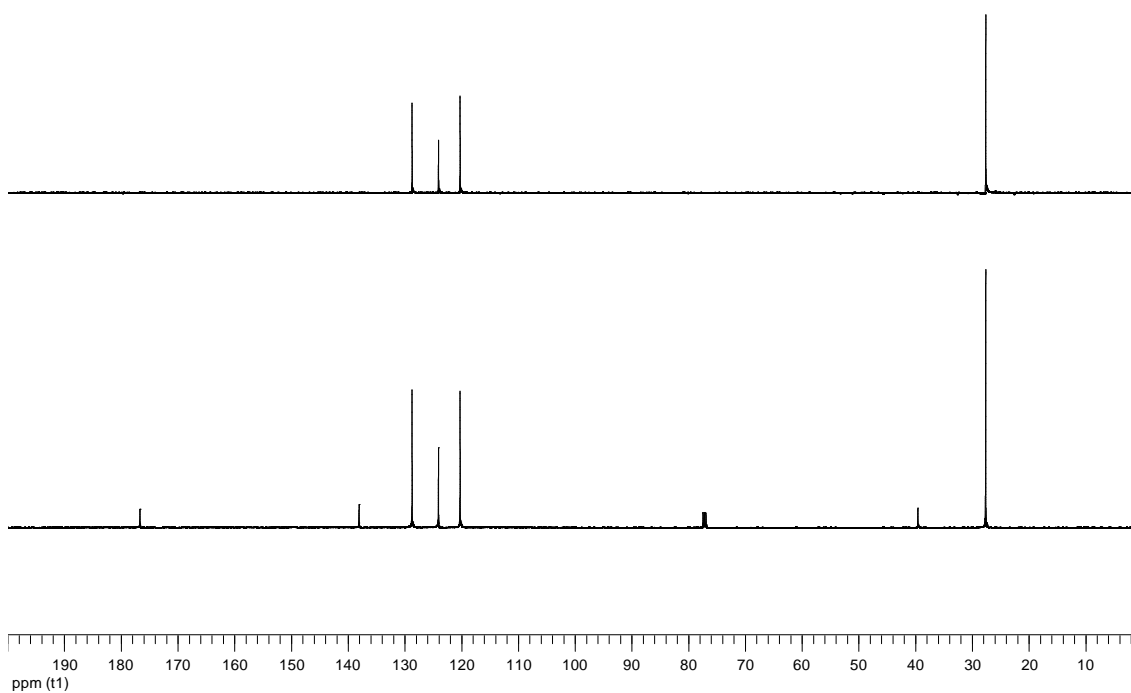
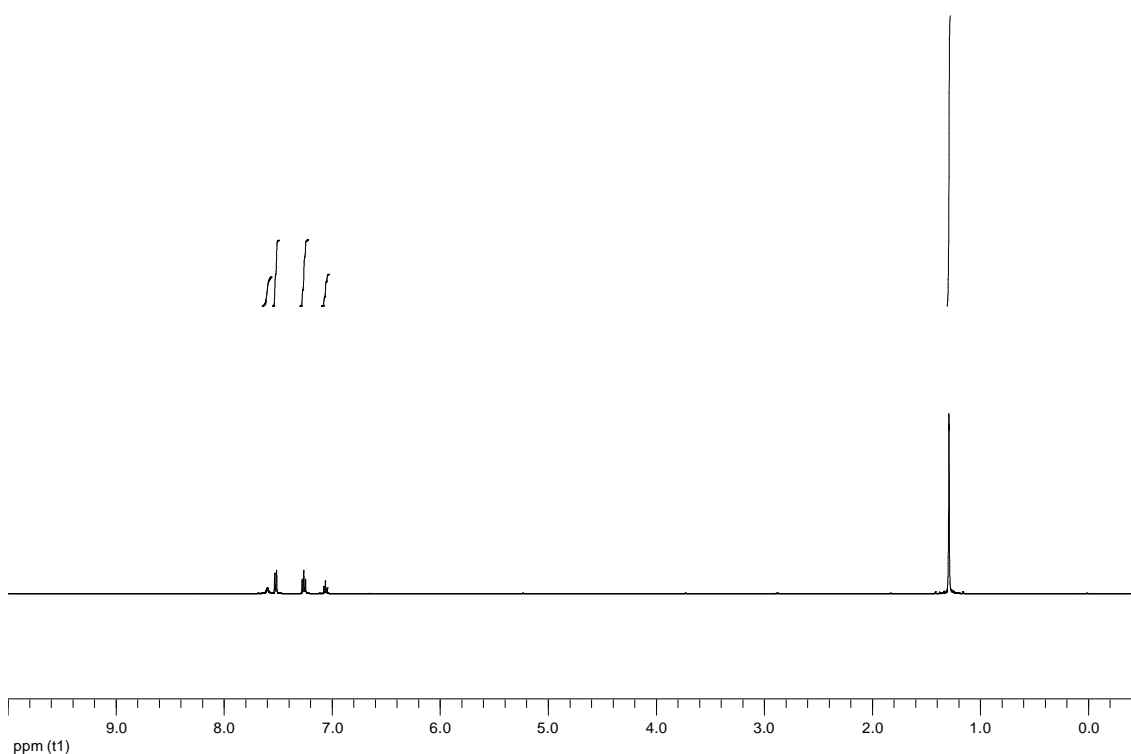
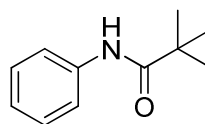
144

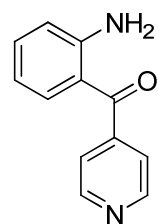




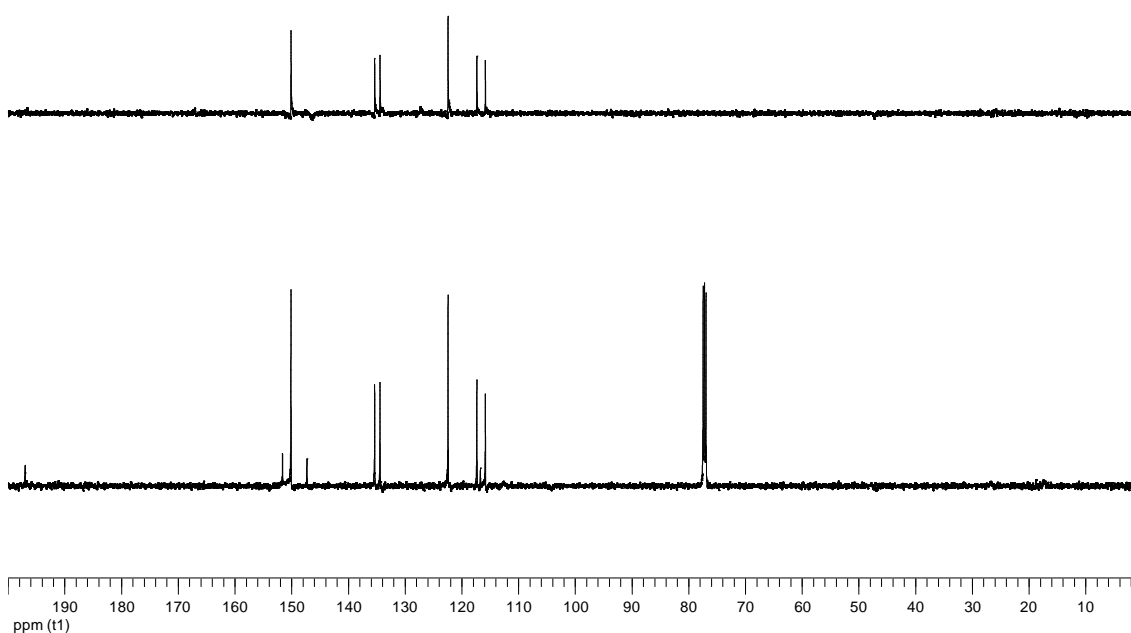
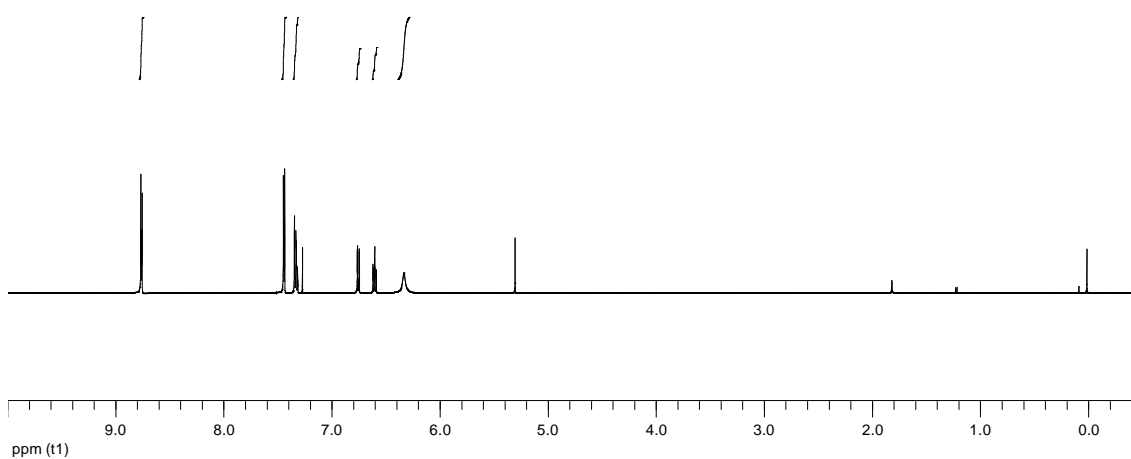
145



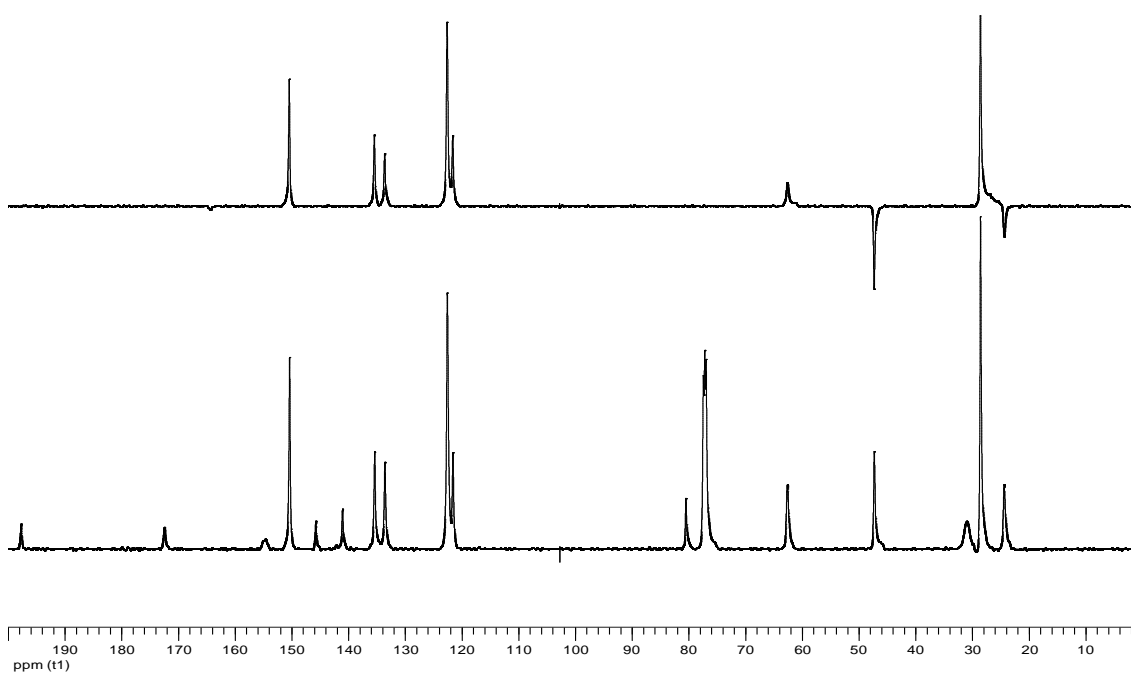


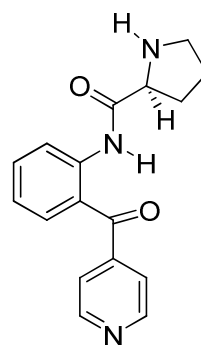


150

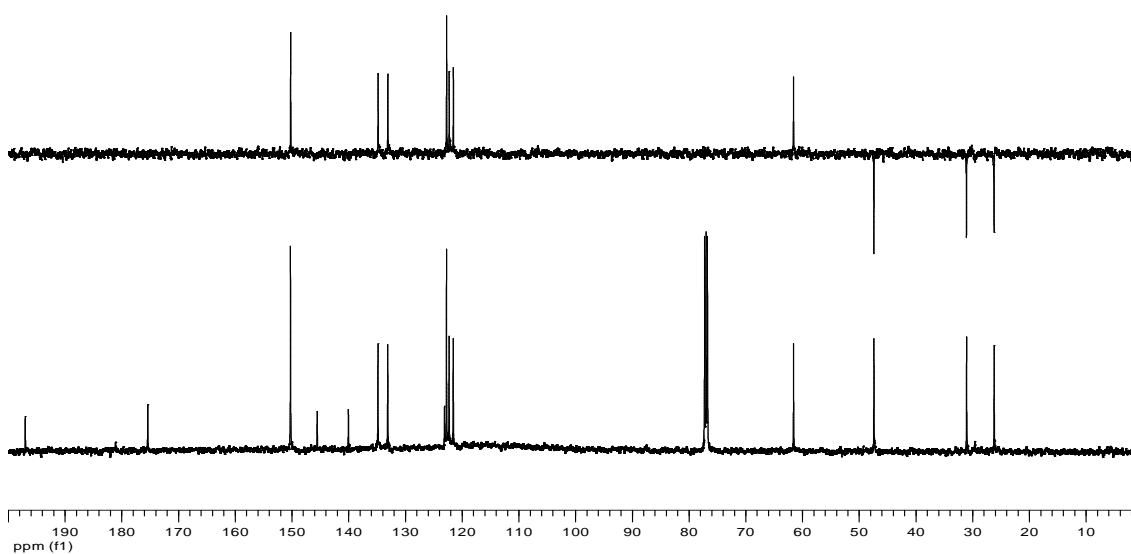
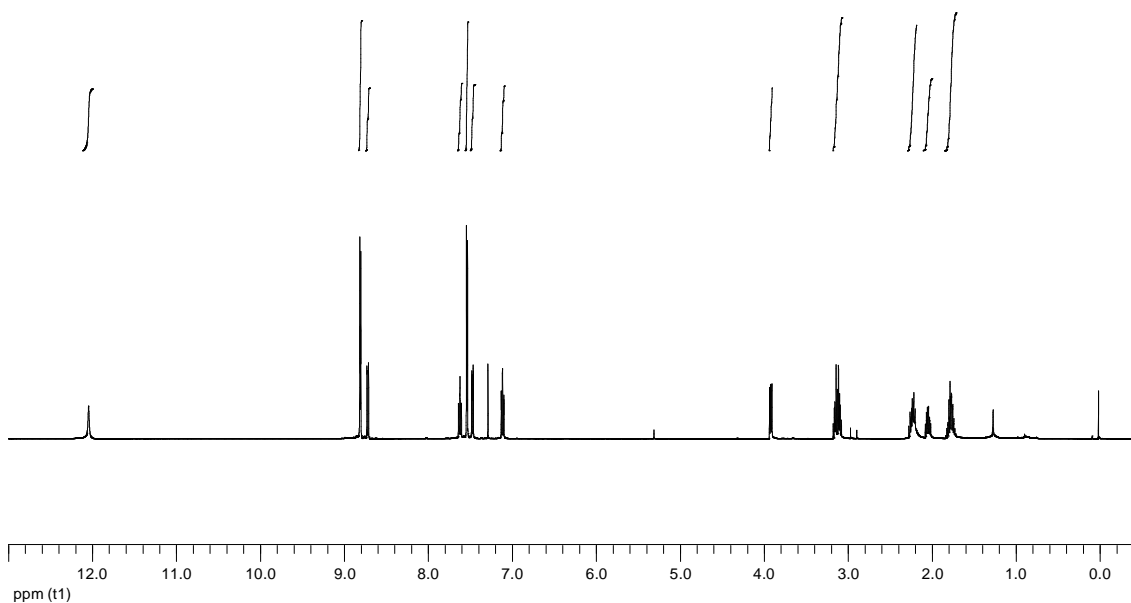


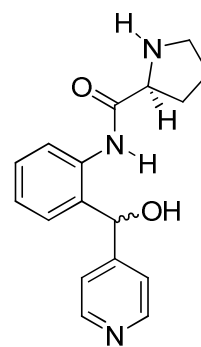
151



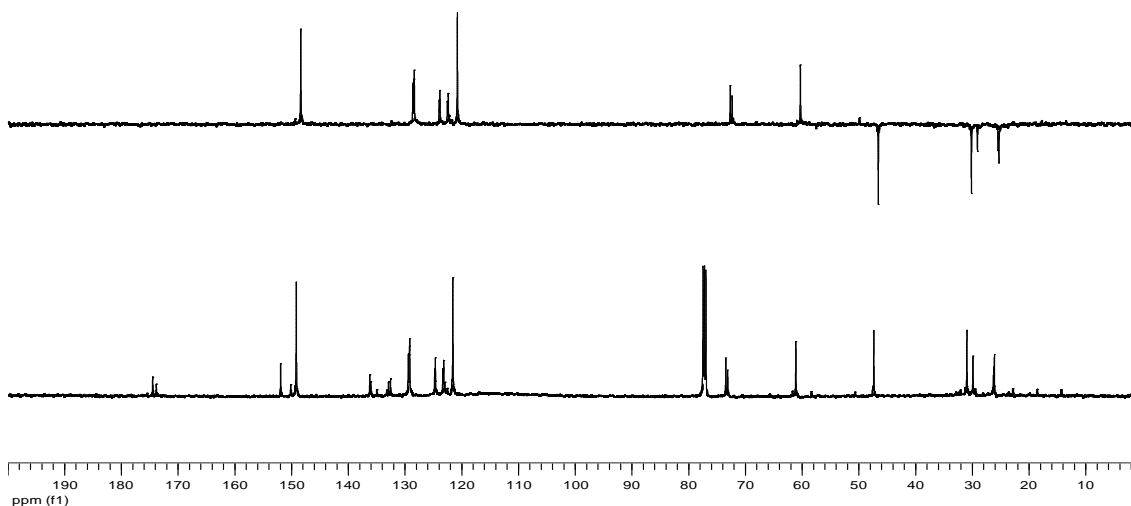
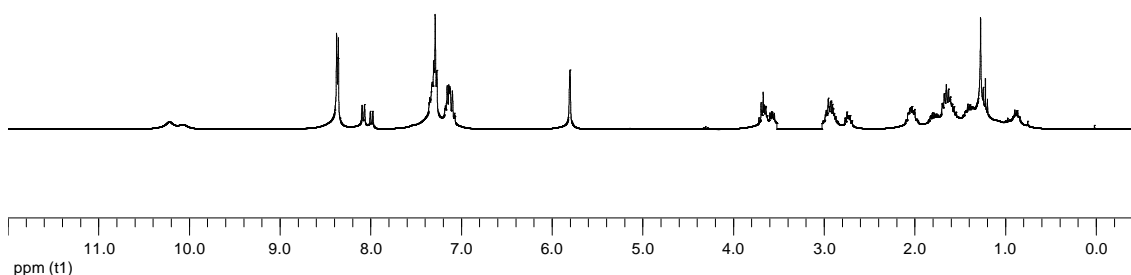
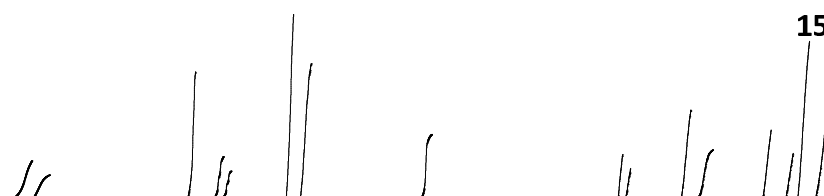


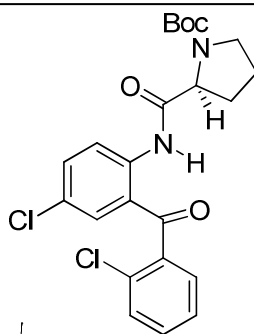
152



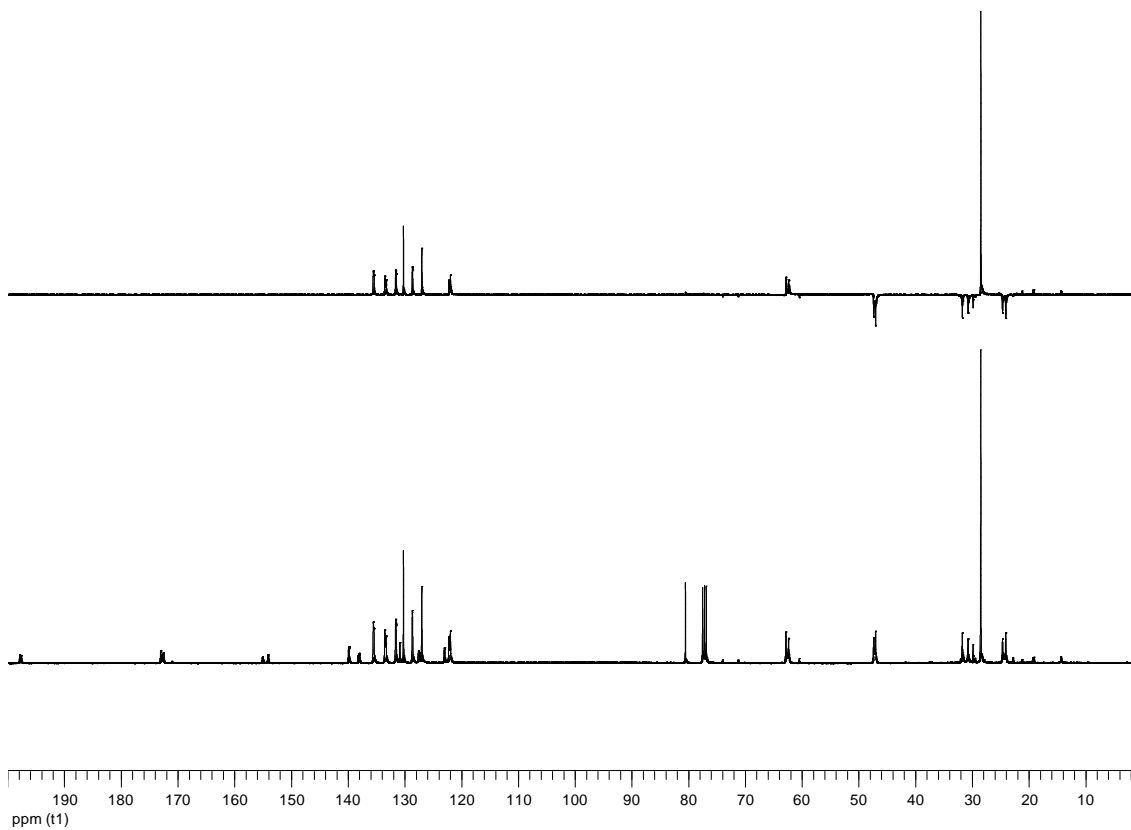
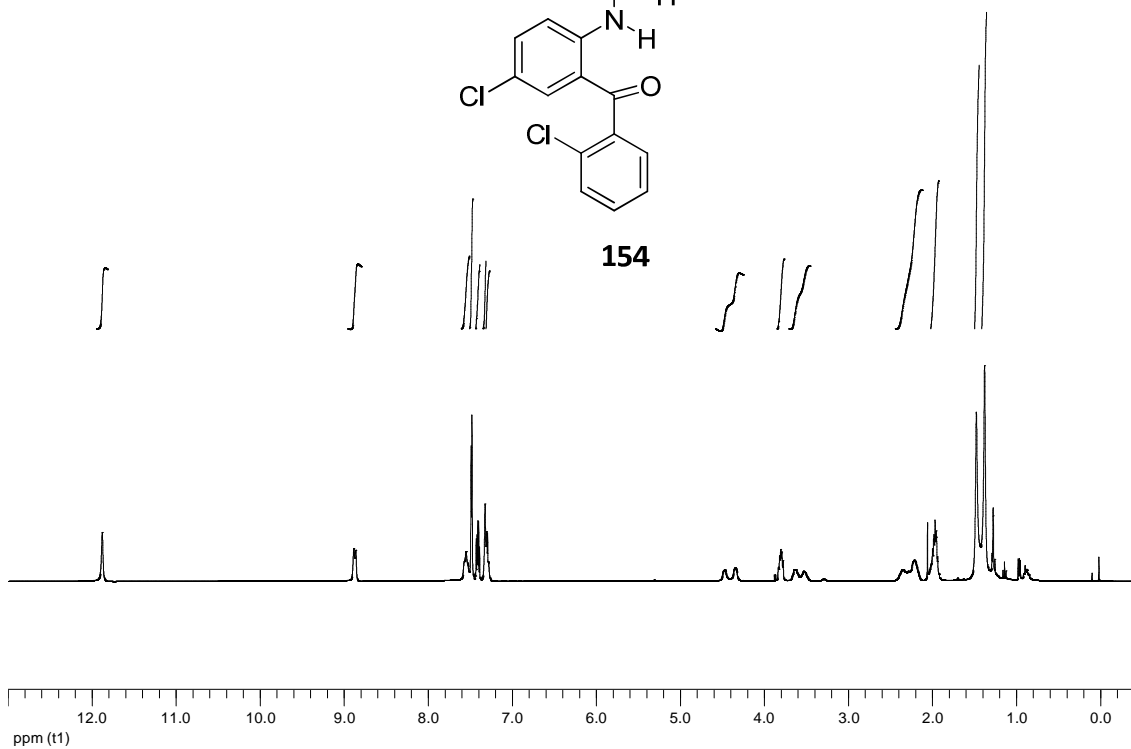


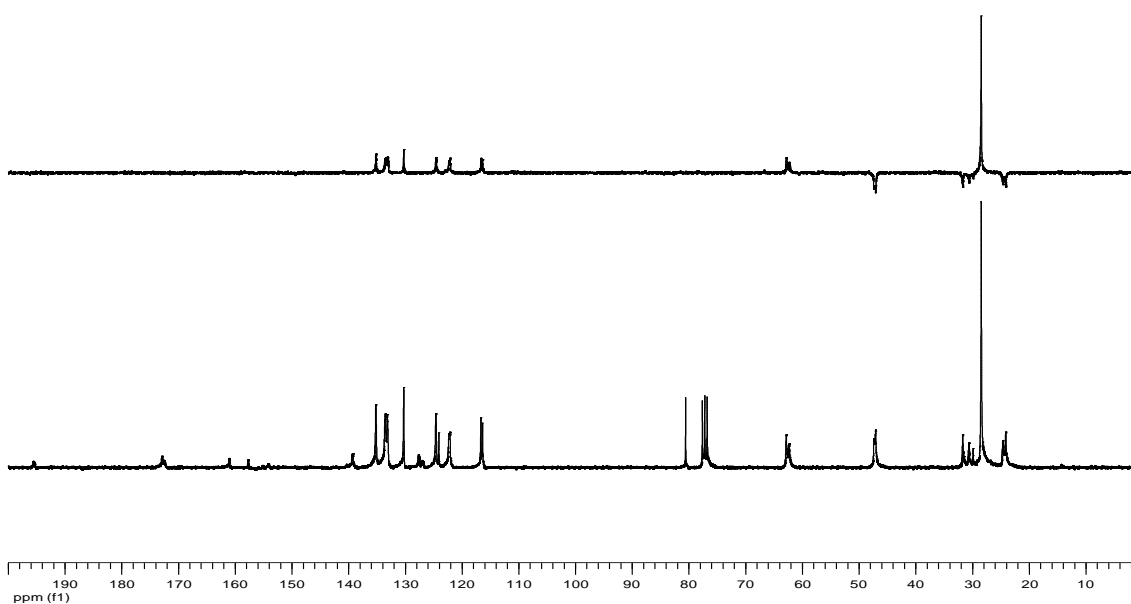
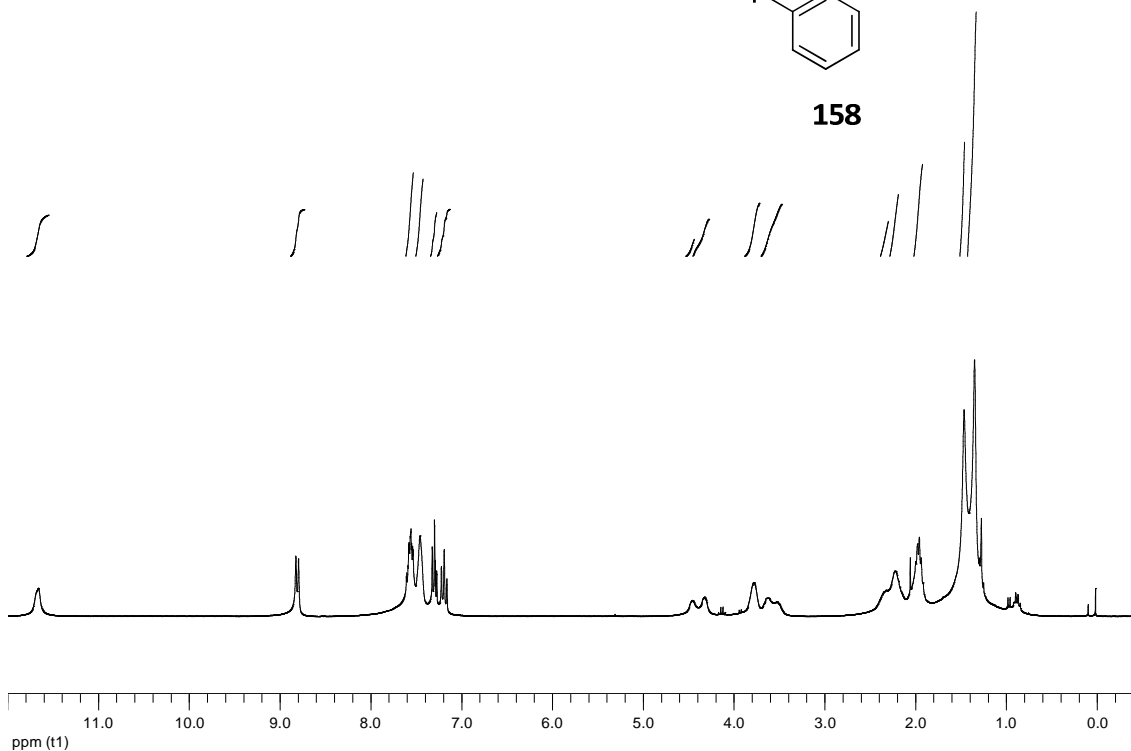
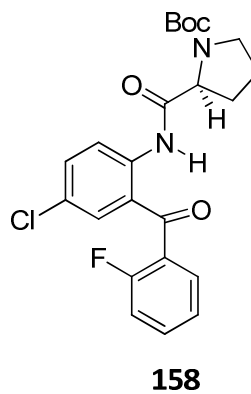
153

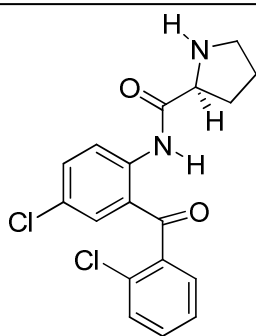
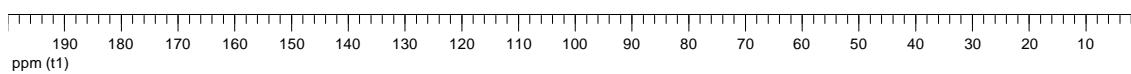
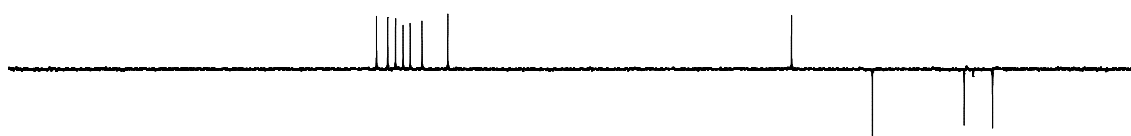
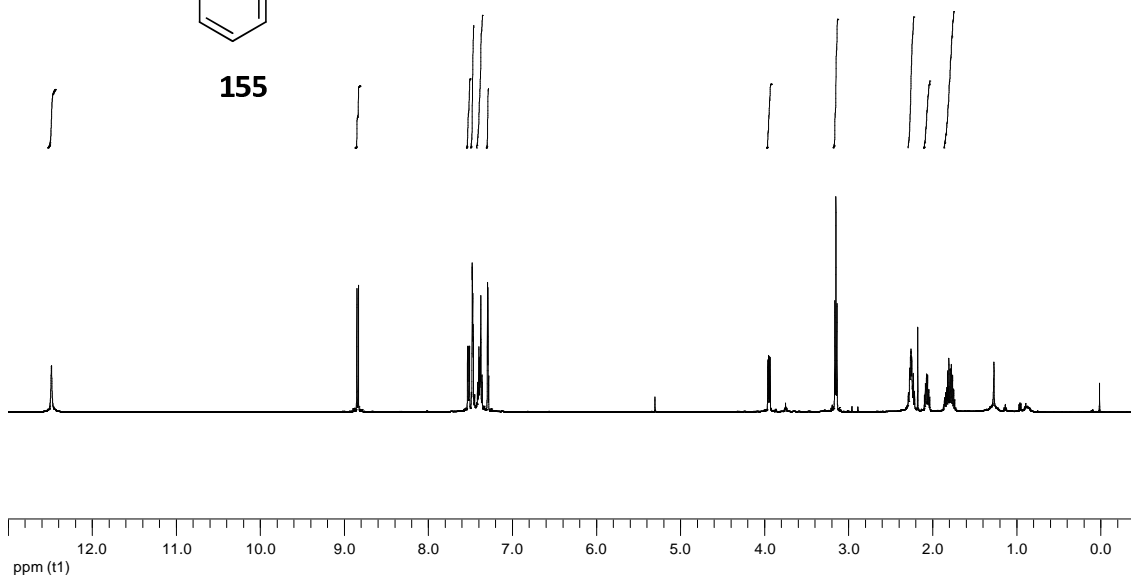


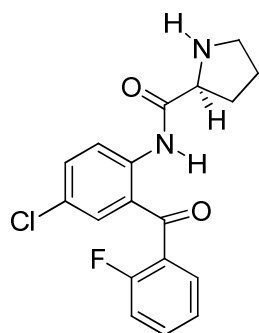


154

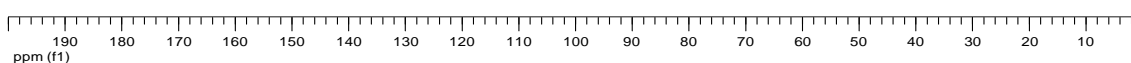
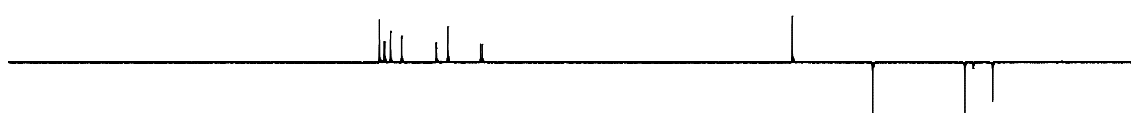
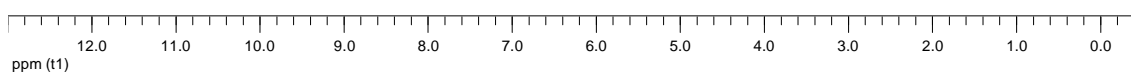
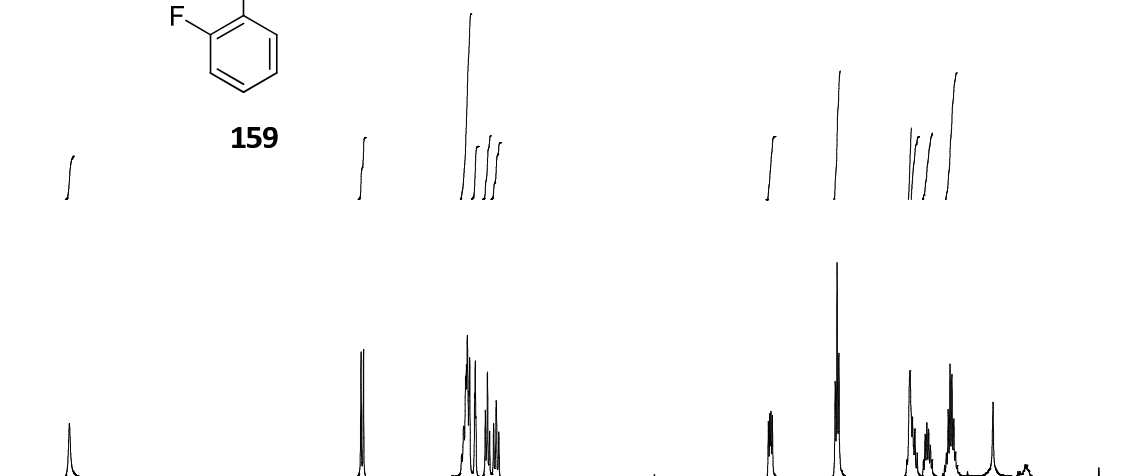


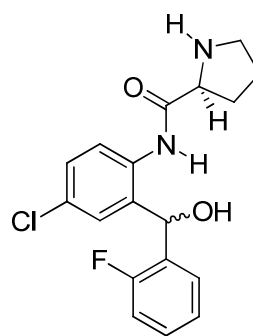


**155**

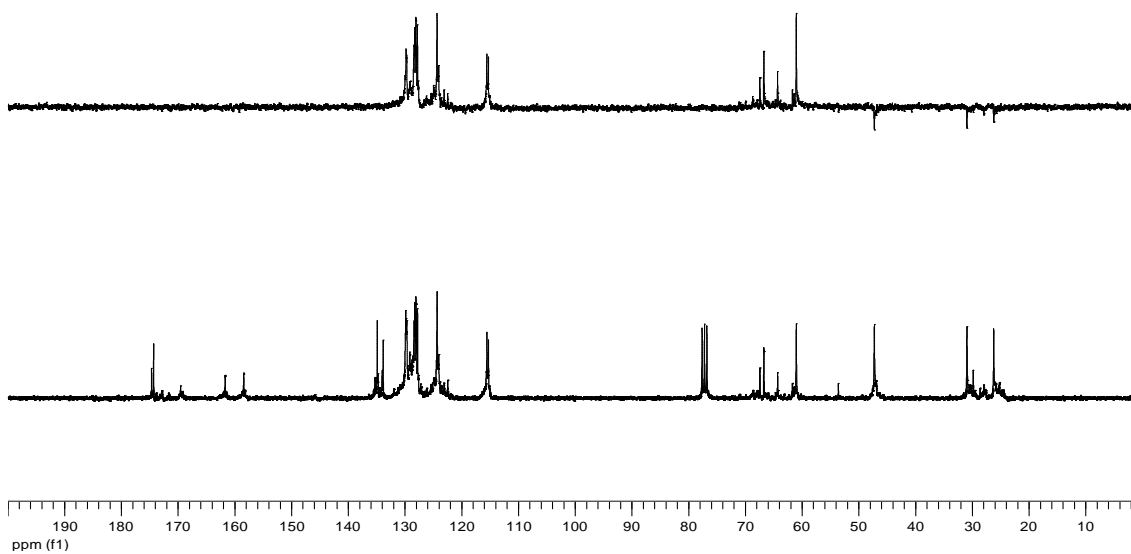
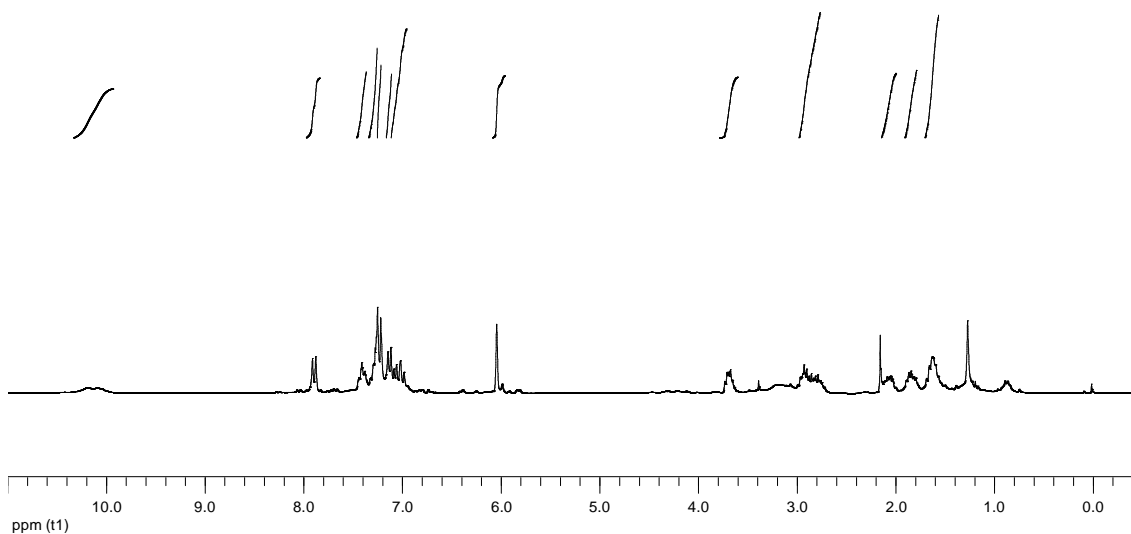


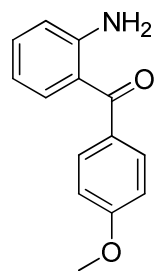
159



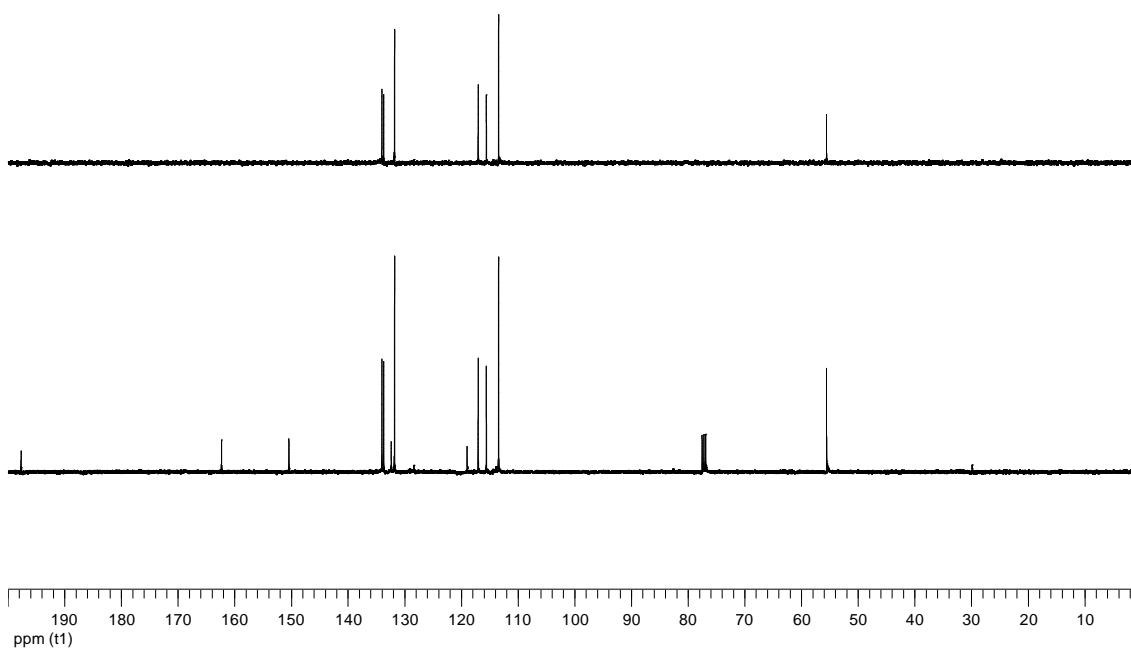
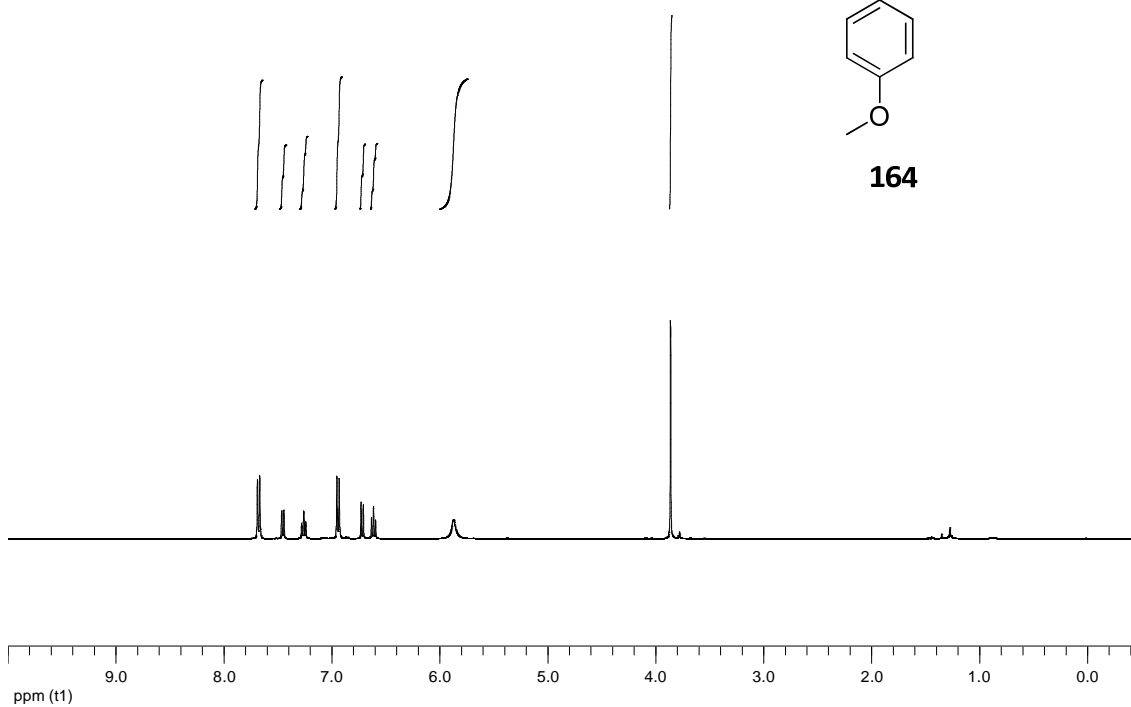


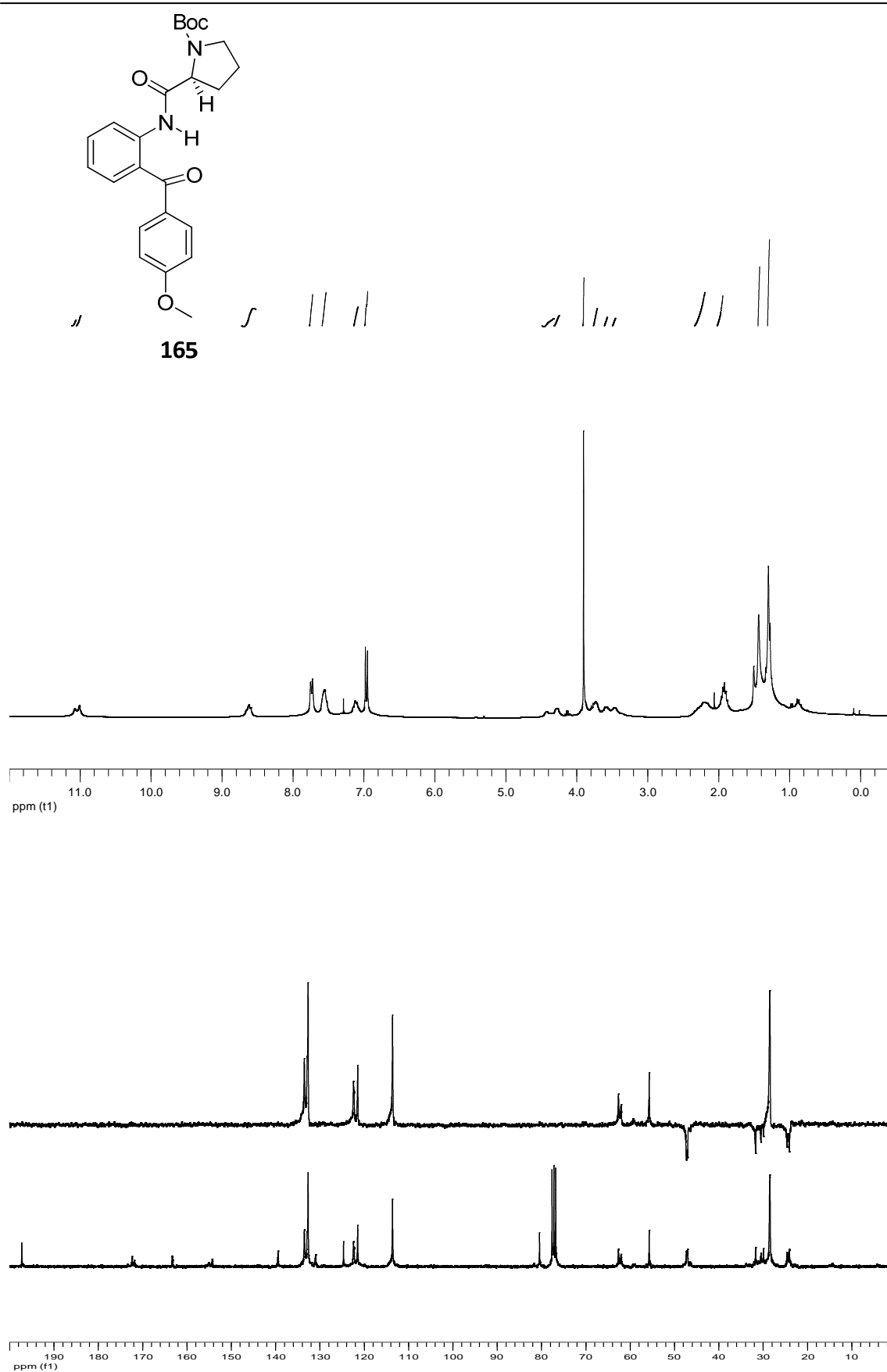
160

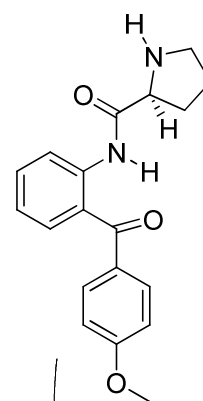




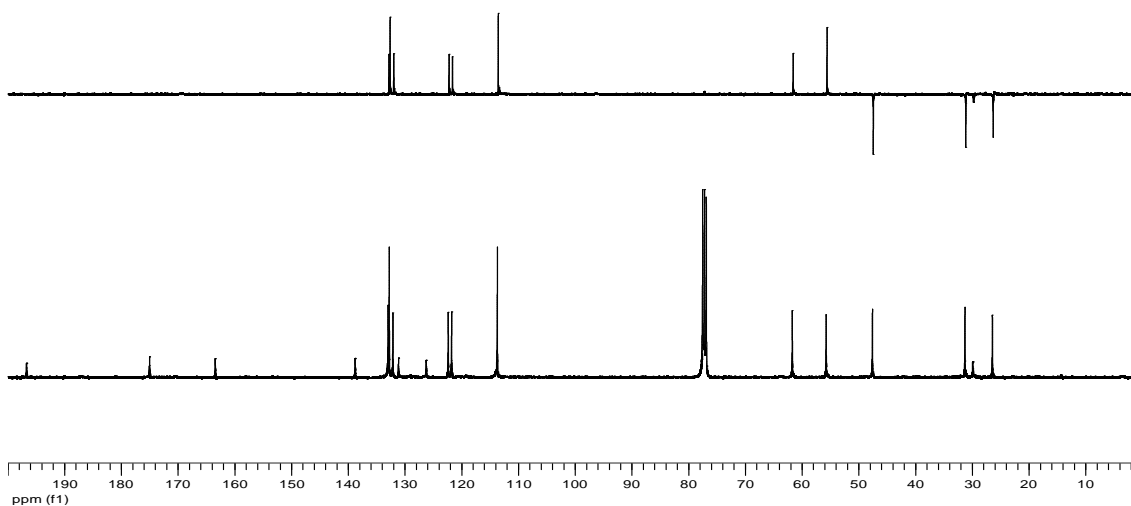
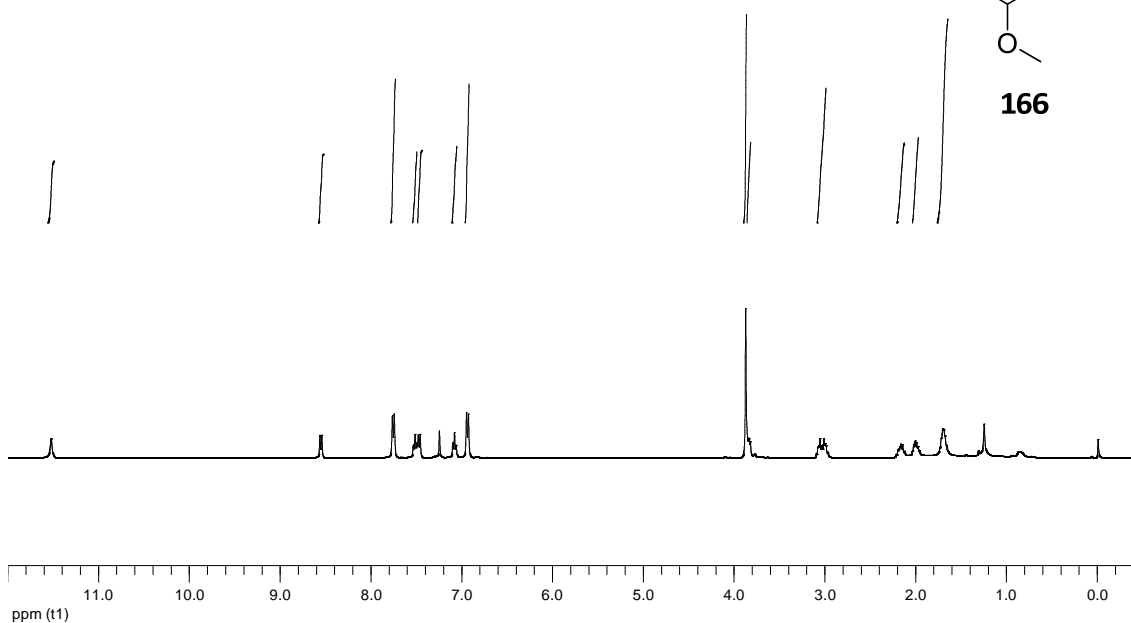
164

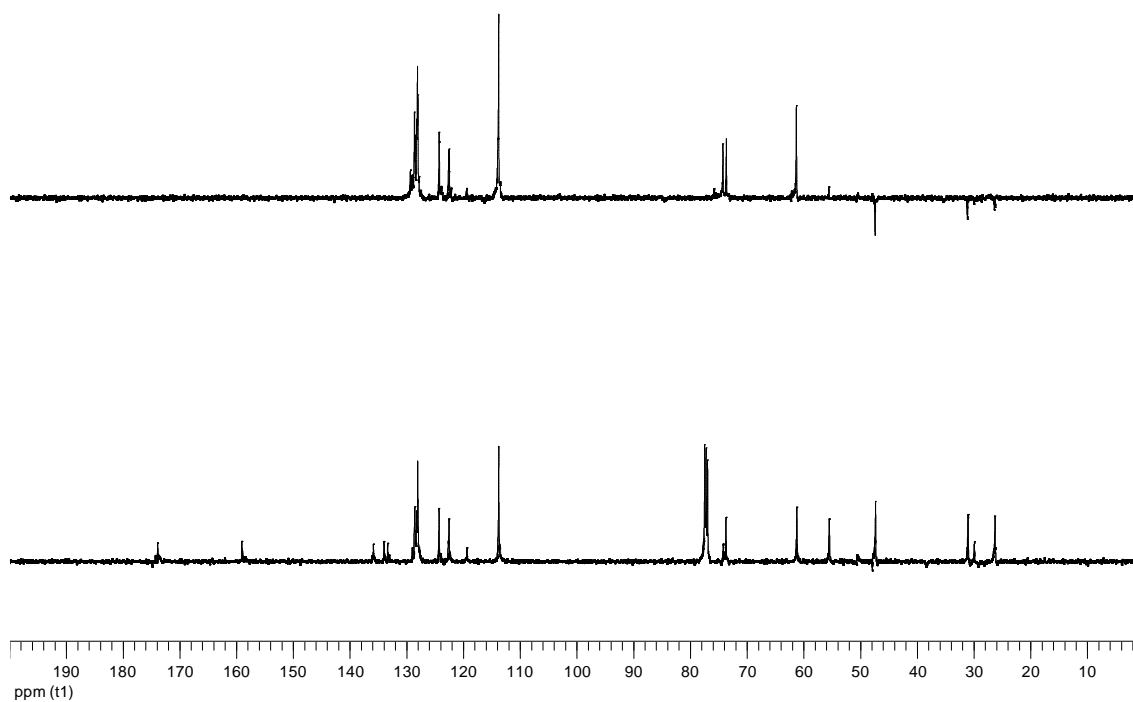
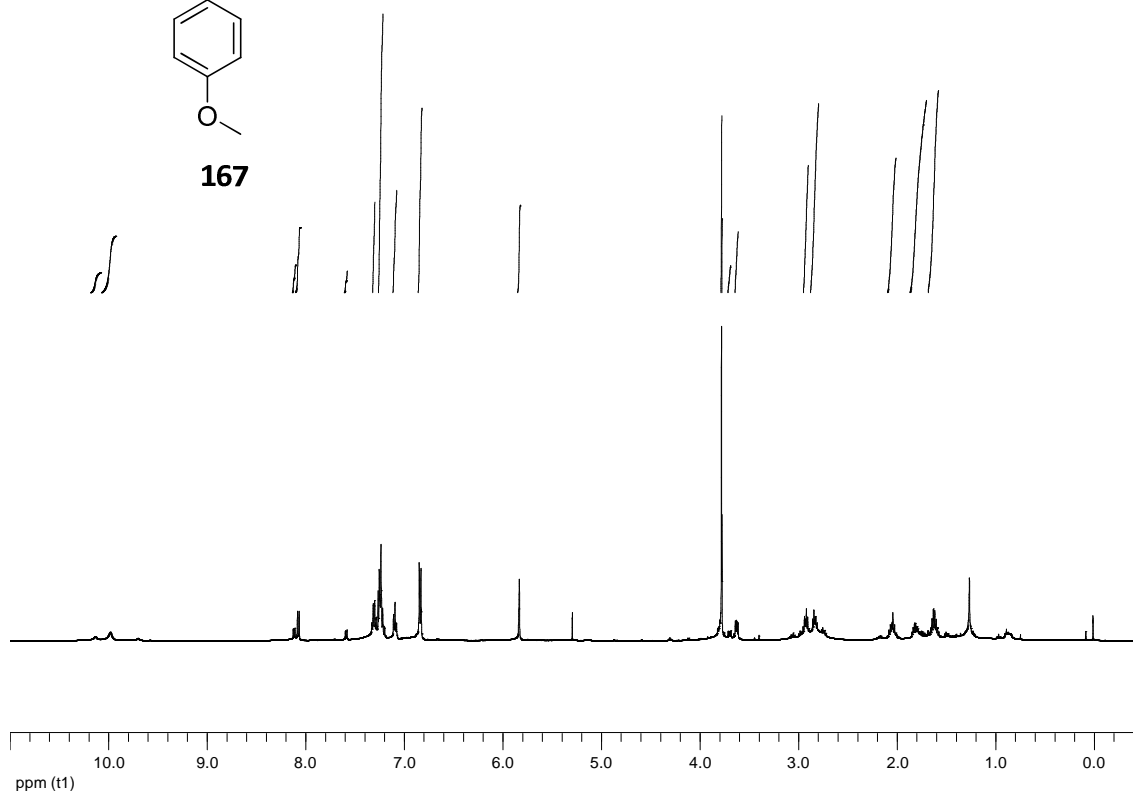
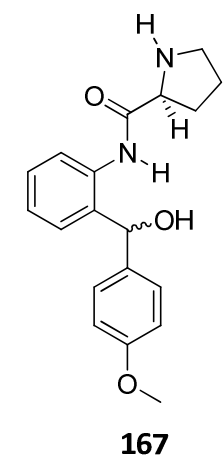


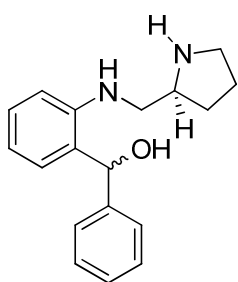
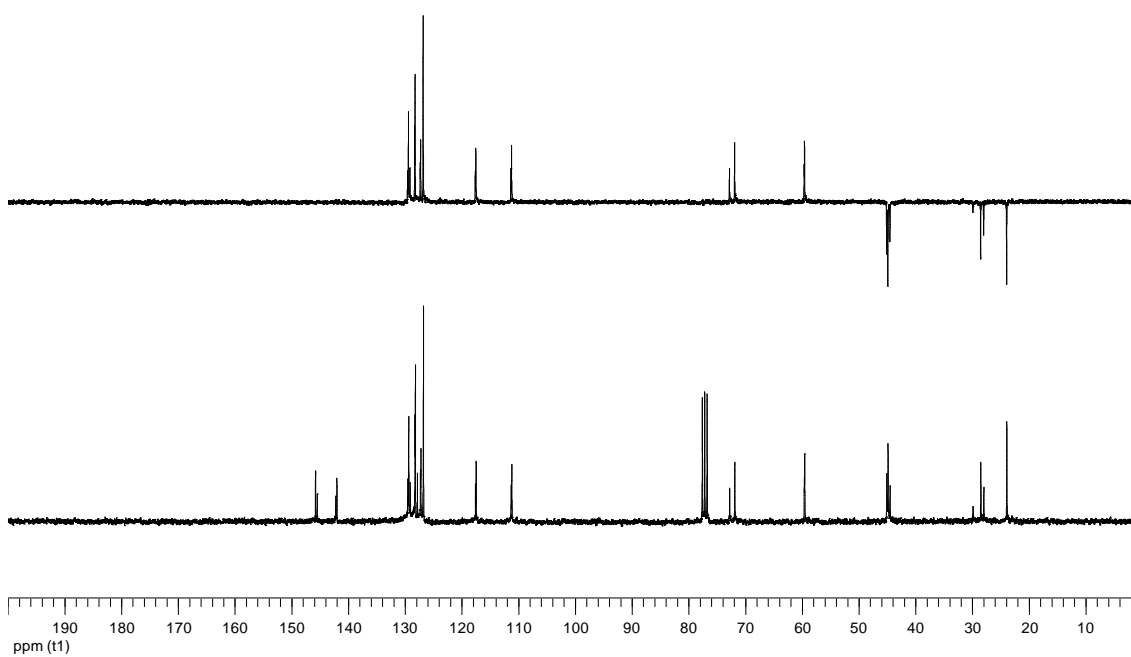
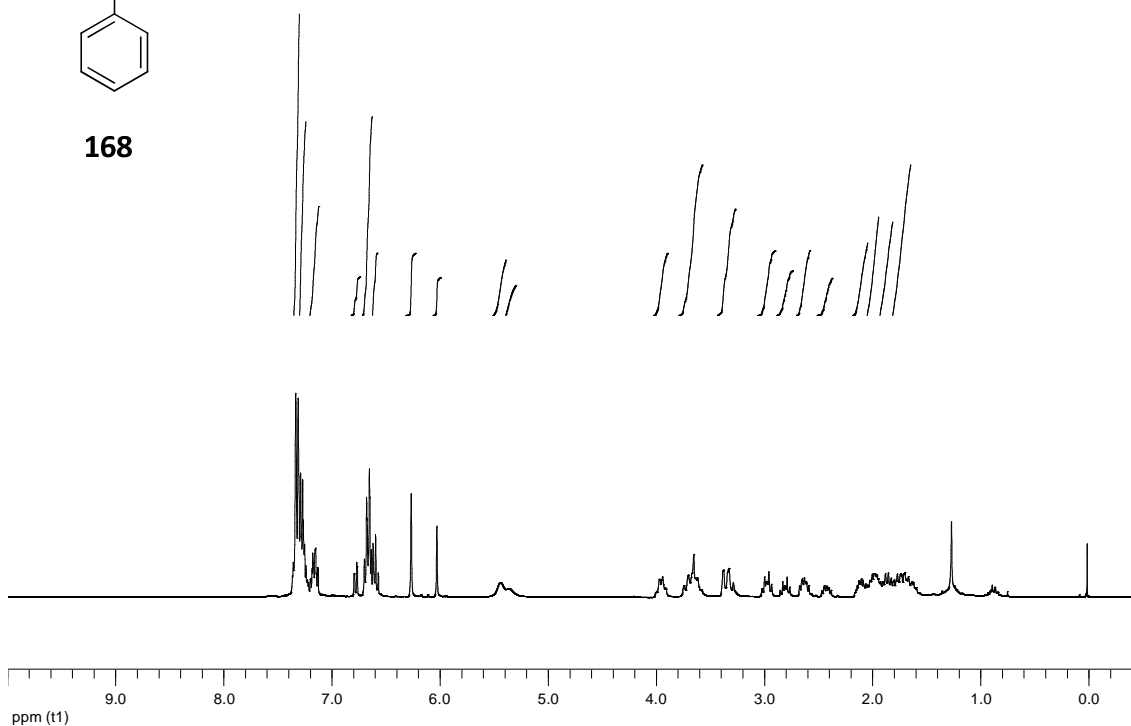


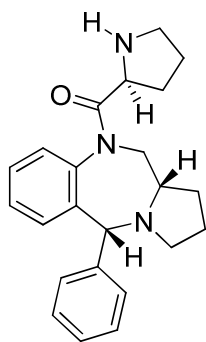


166

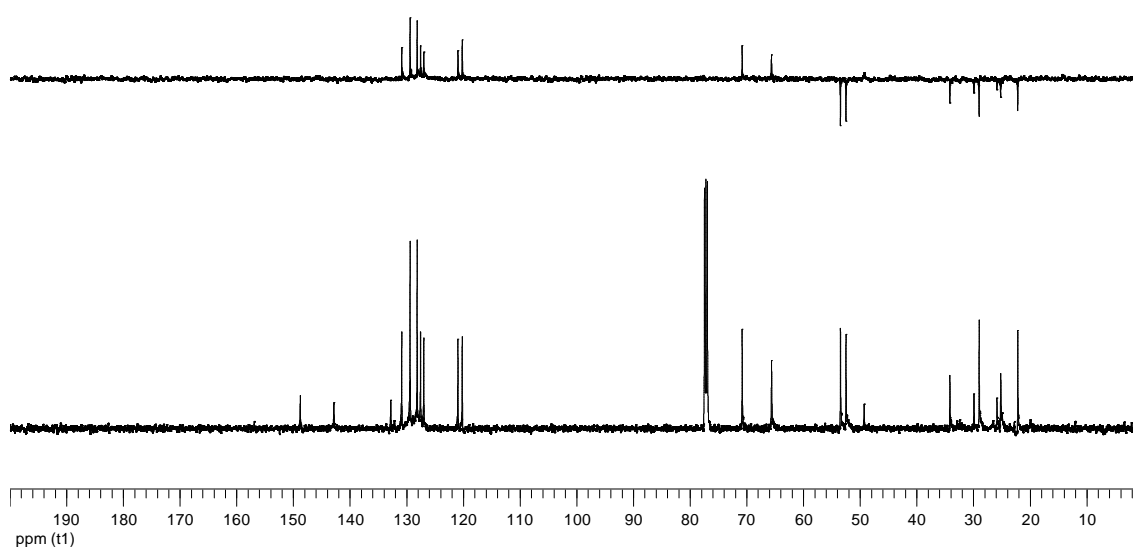
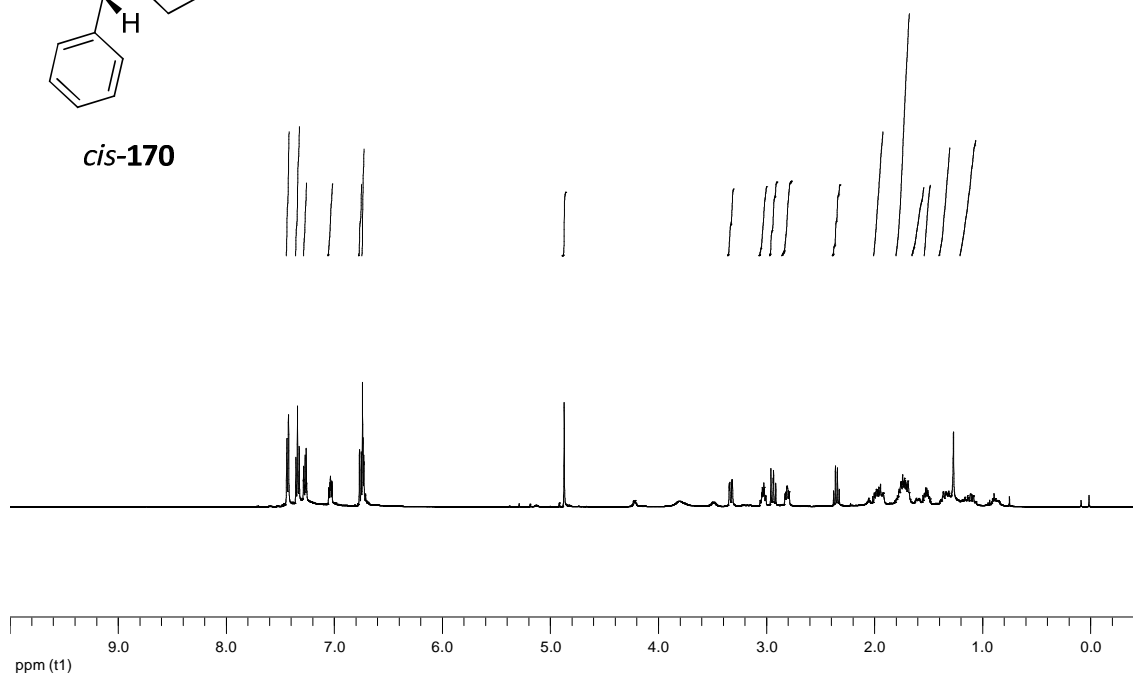


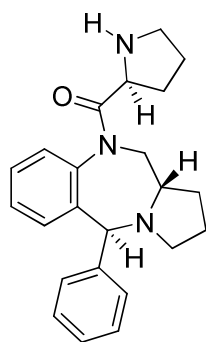


**168**

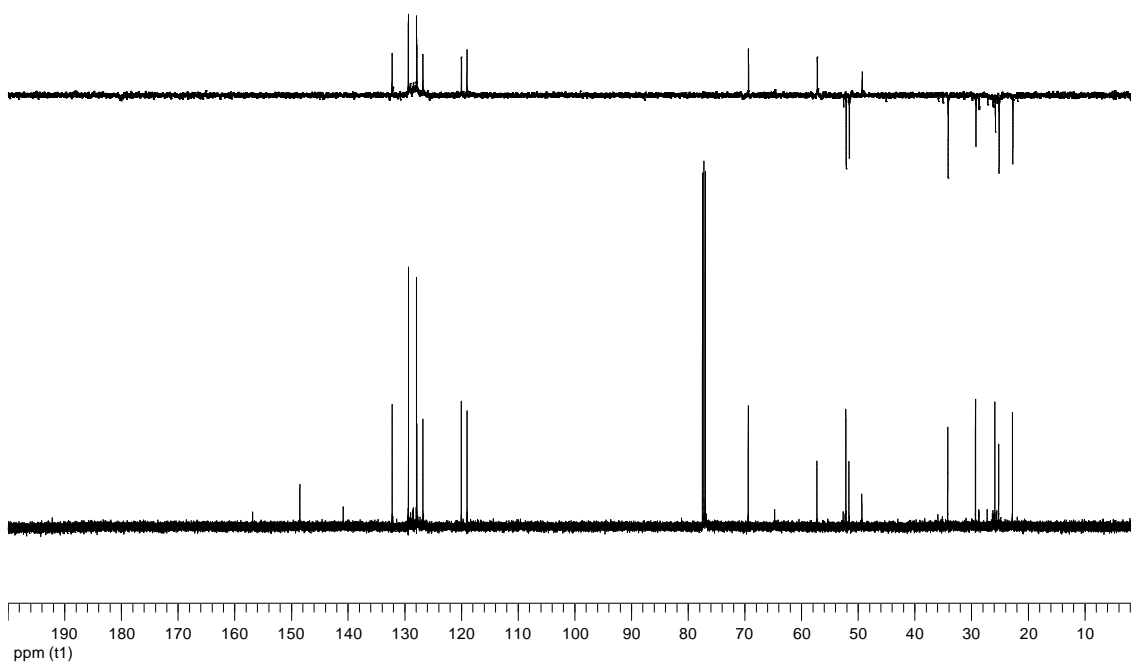
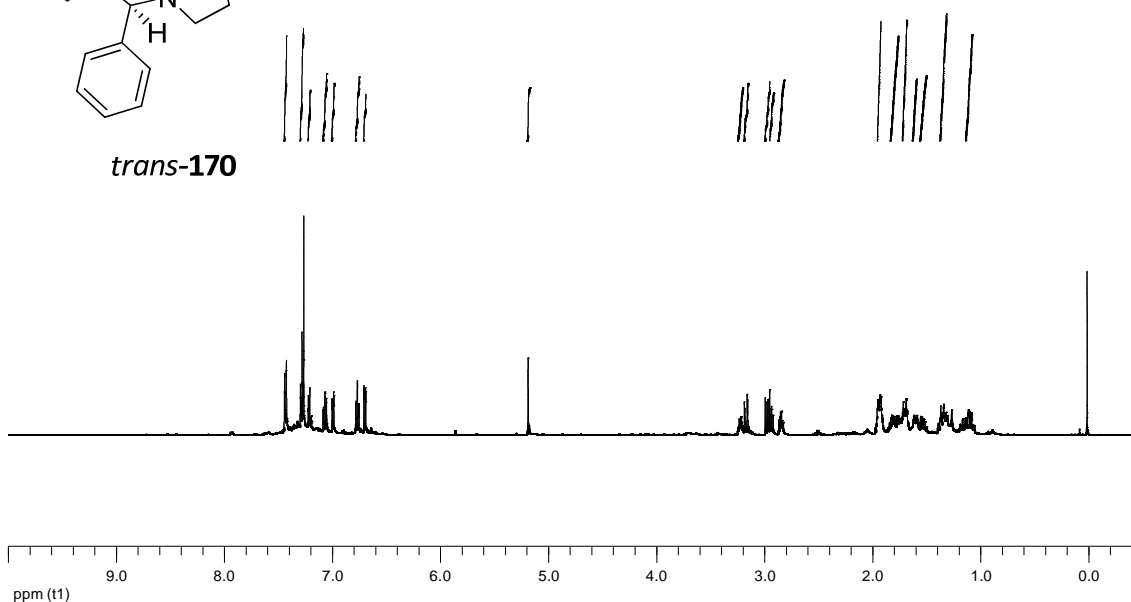


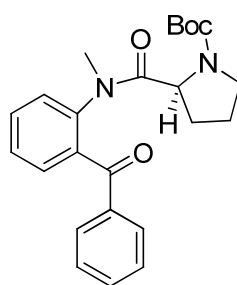
cis-170



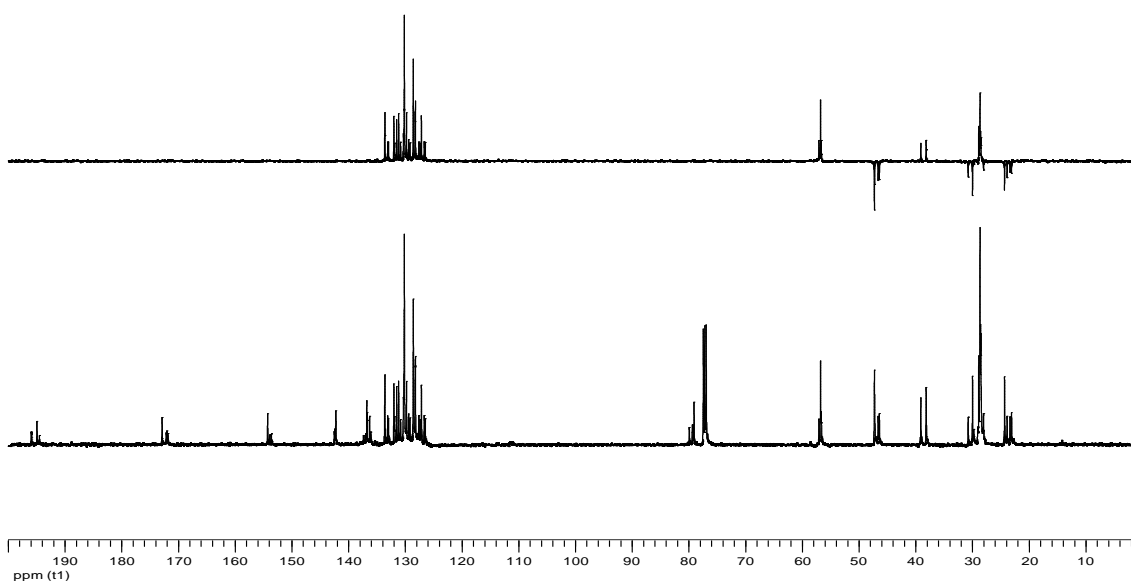
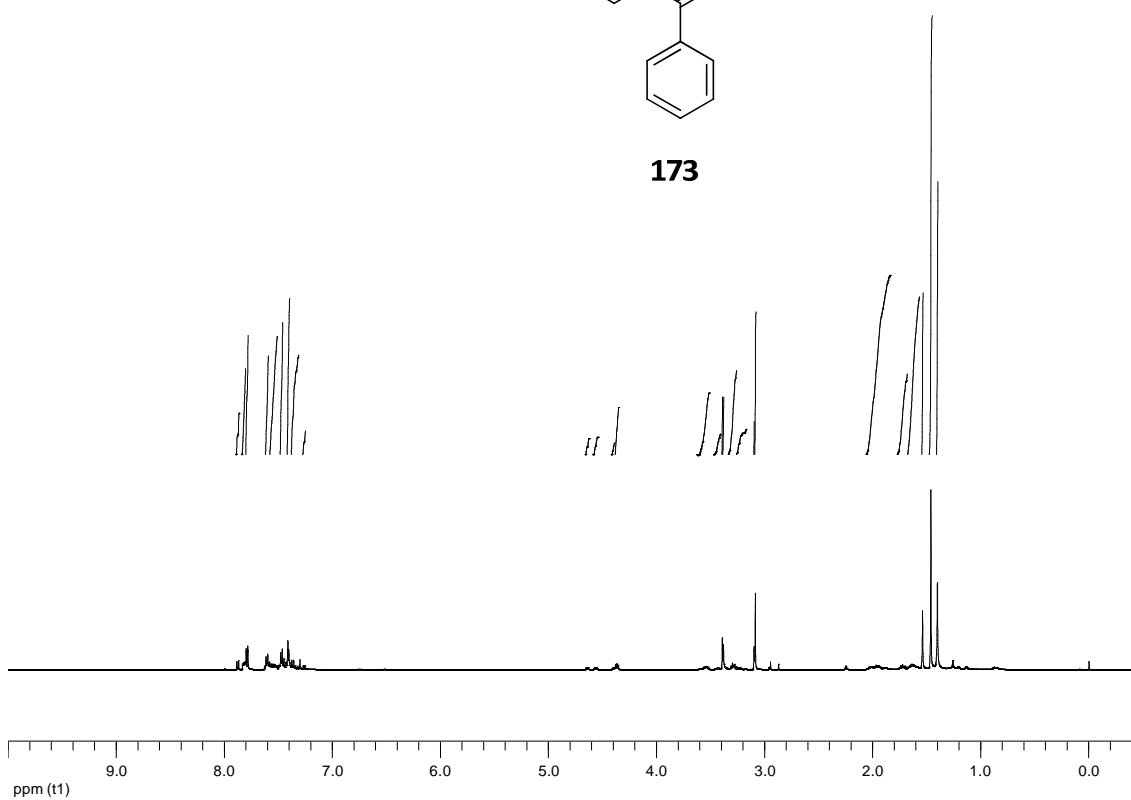


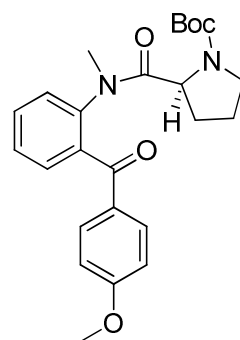
trans-170



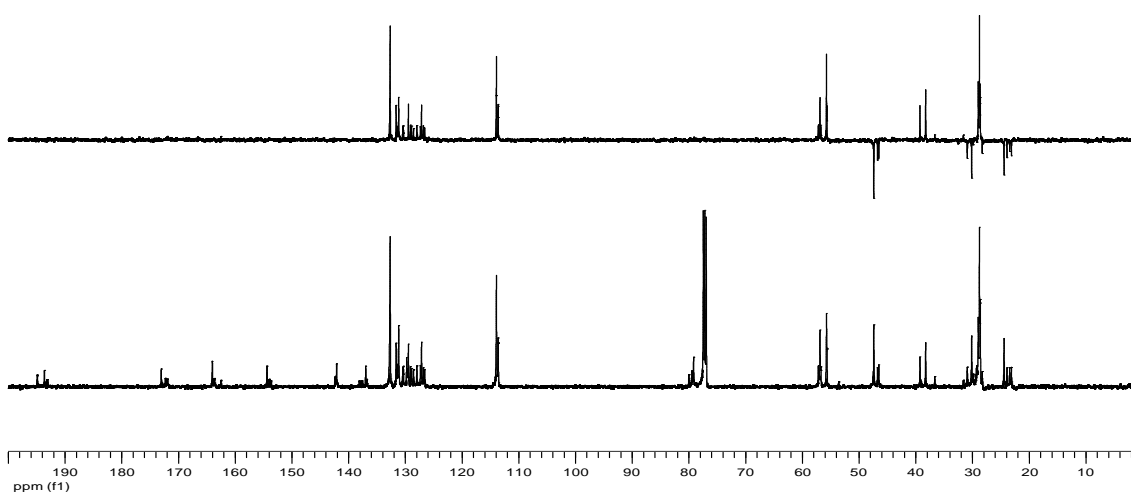
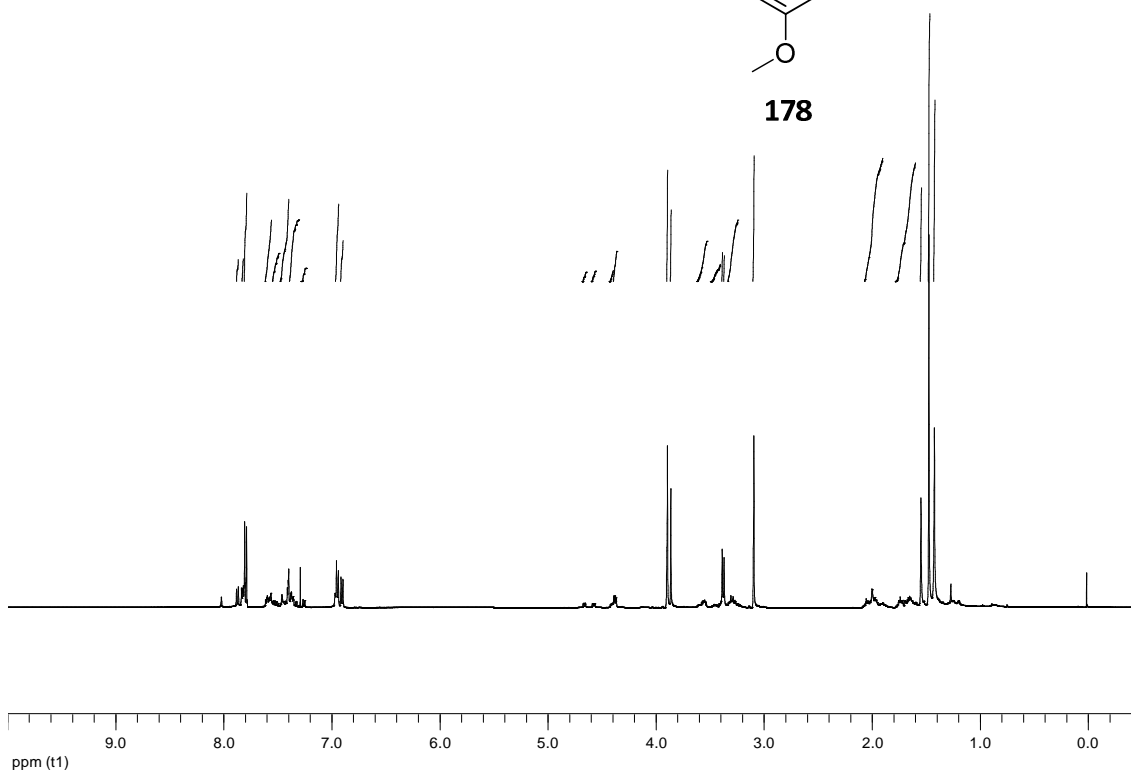


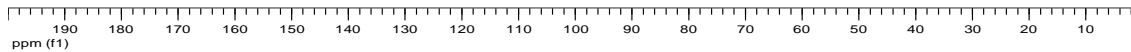
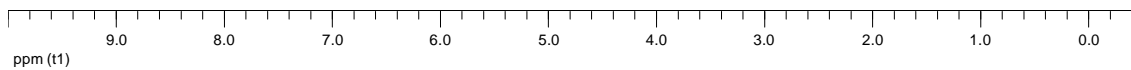
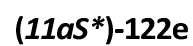
173

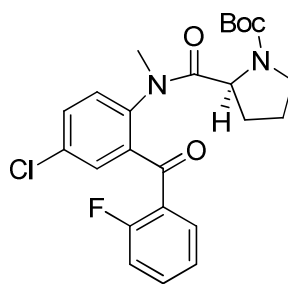
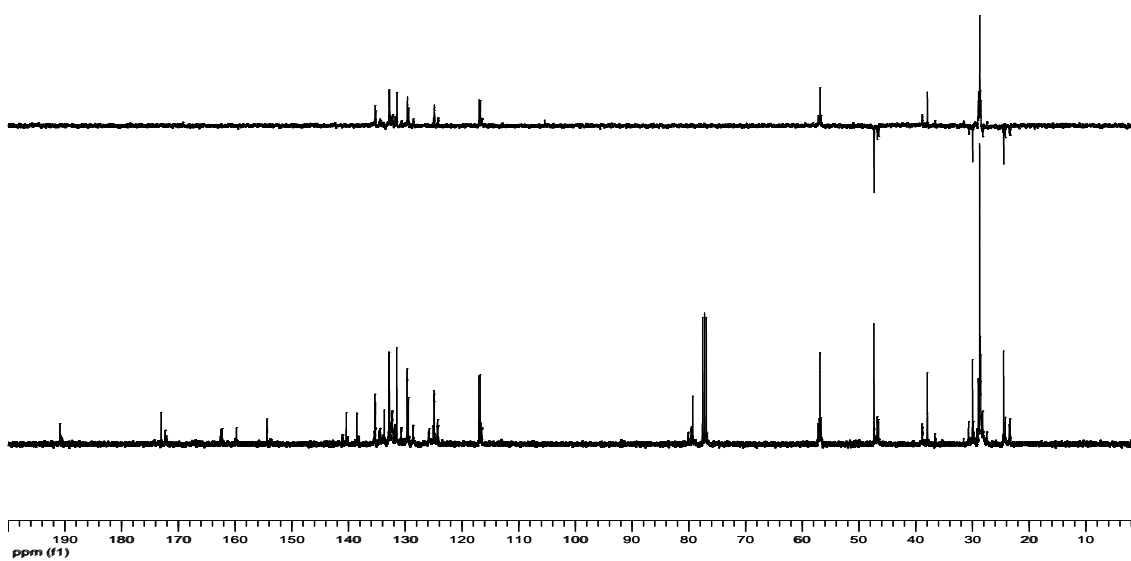
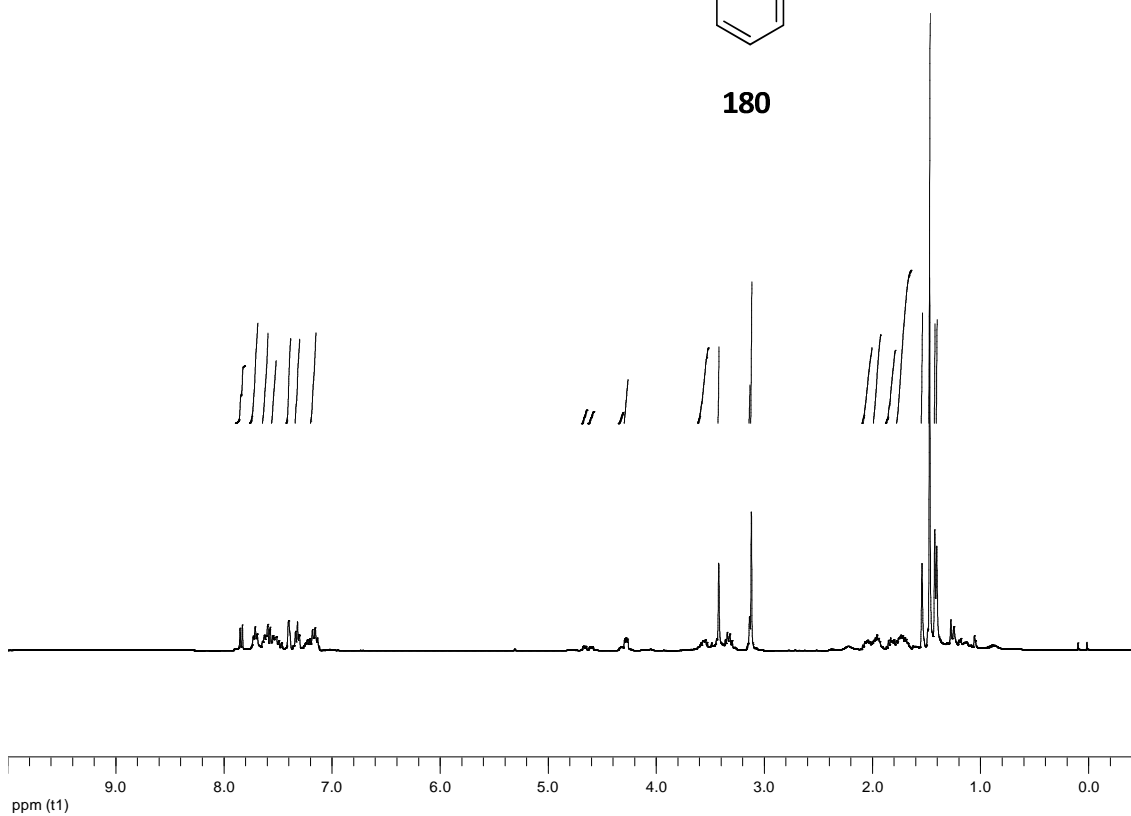


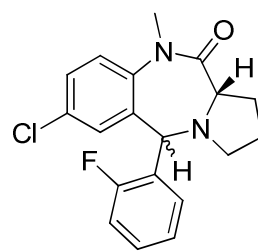


178

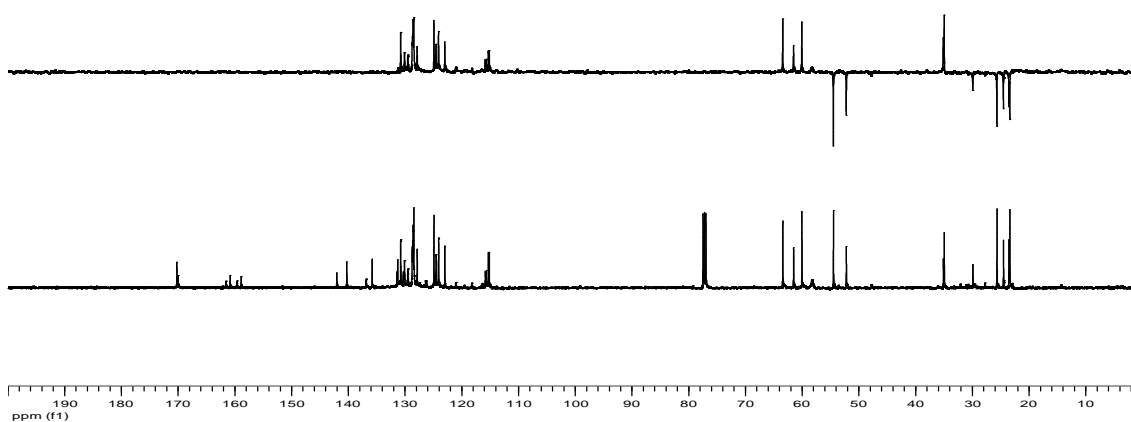
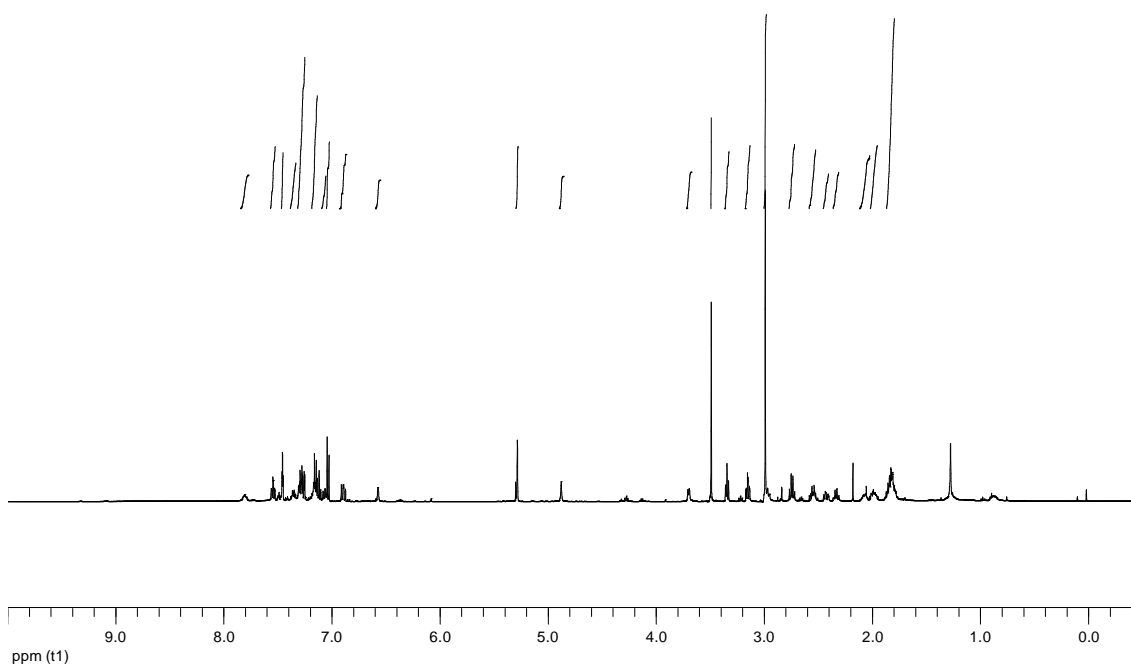


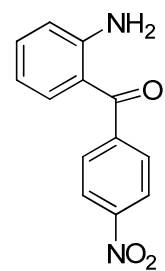


**180**

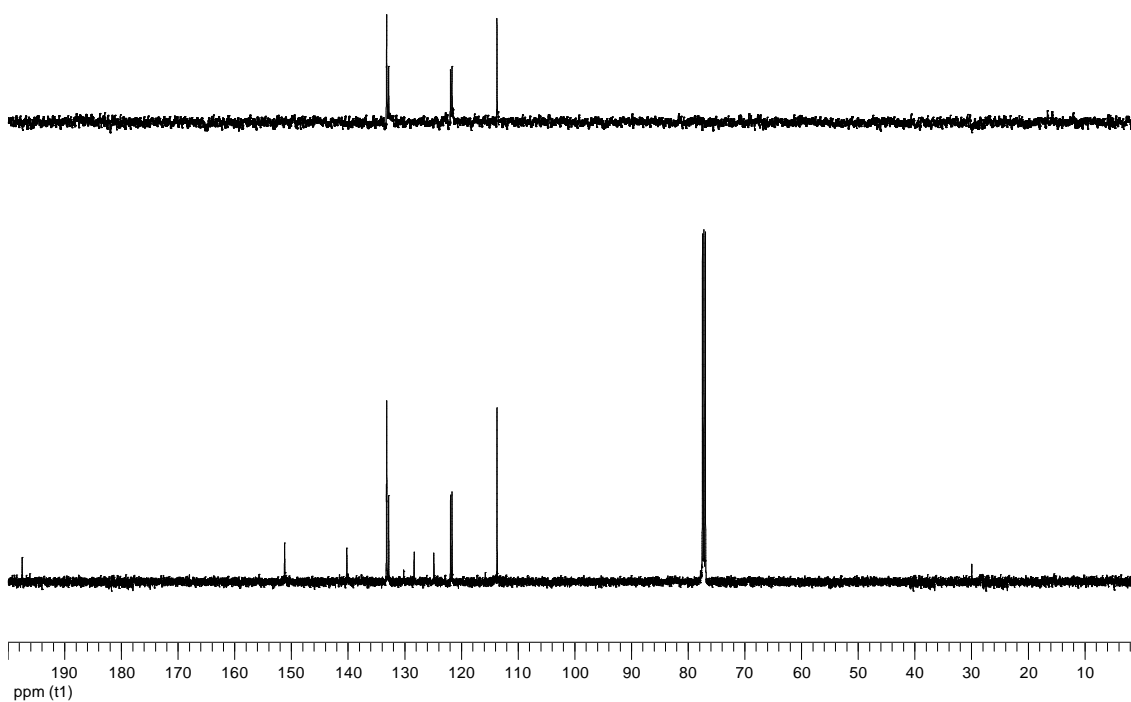
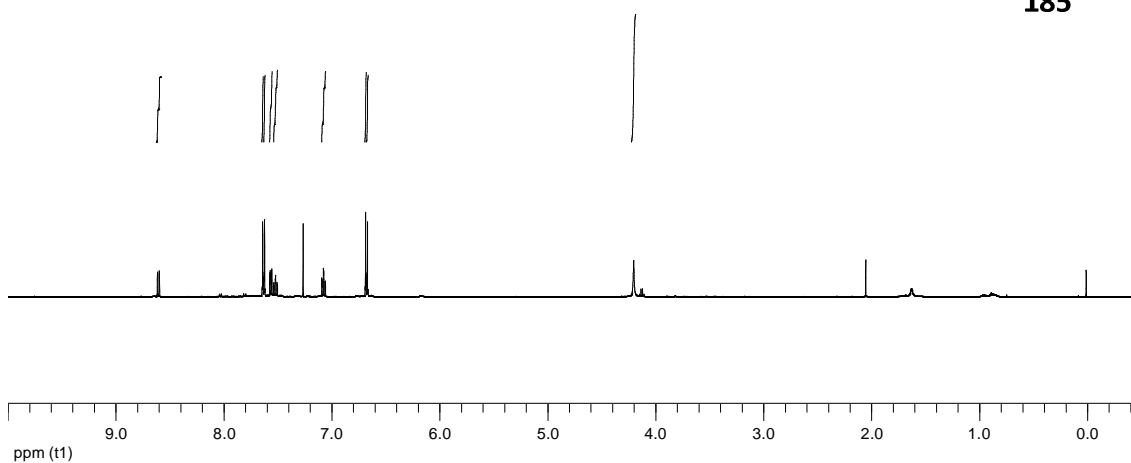


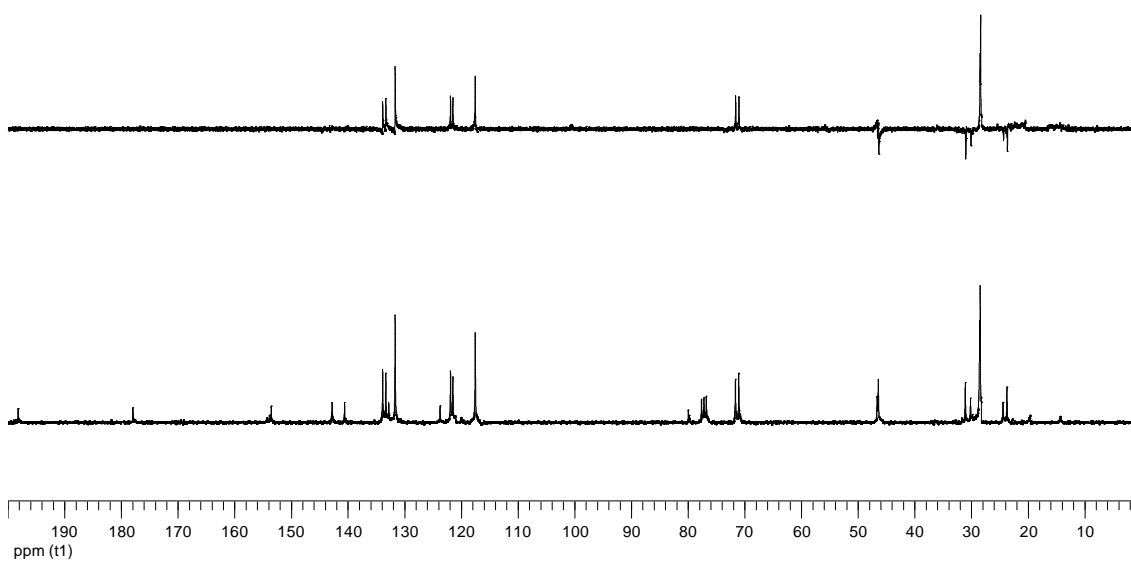
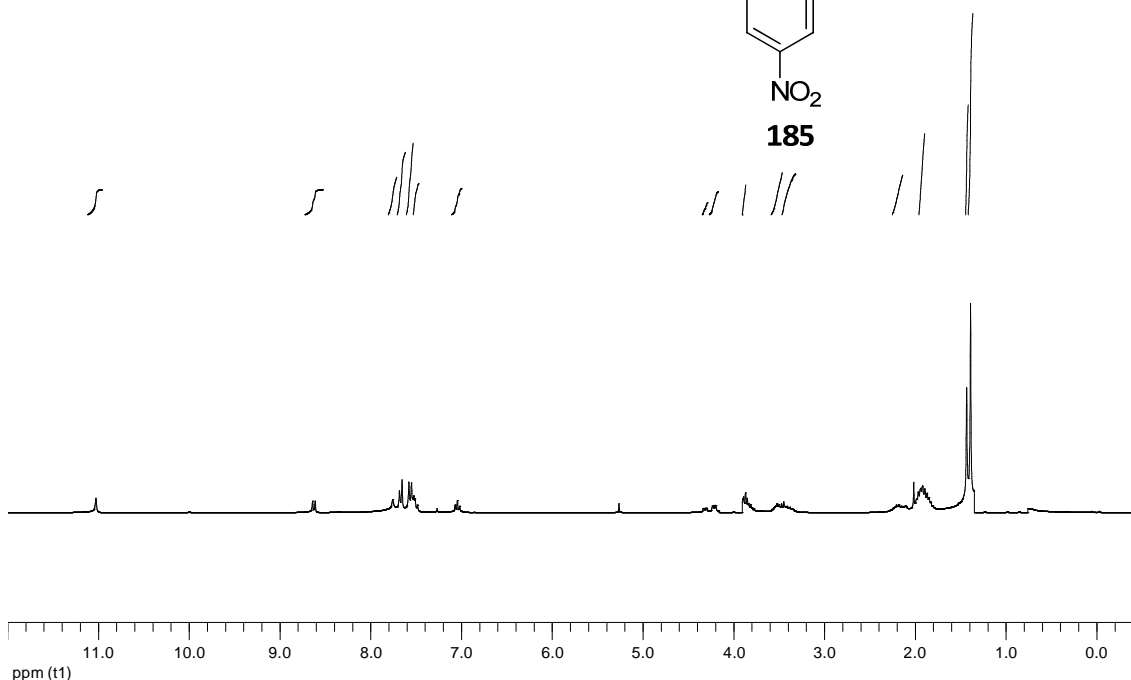
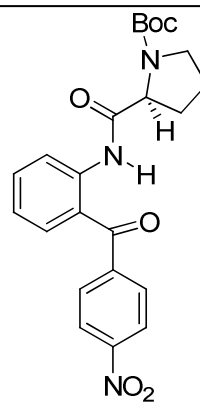
(11aS*)-122d

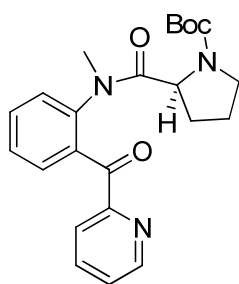




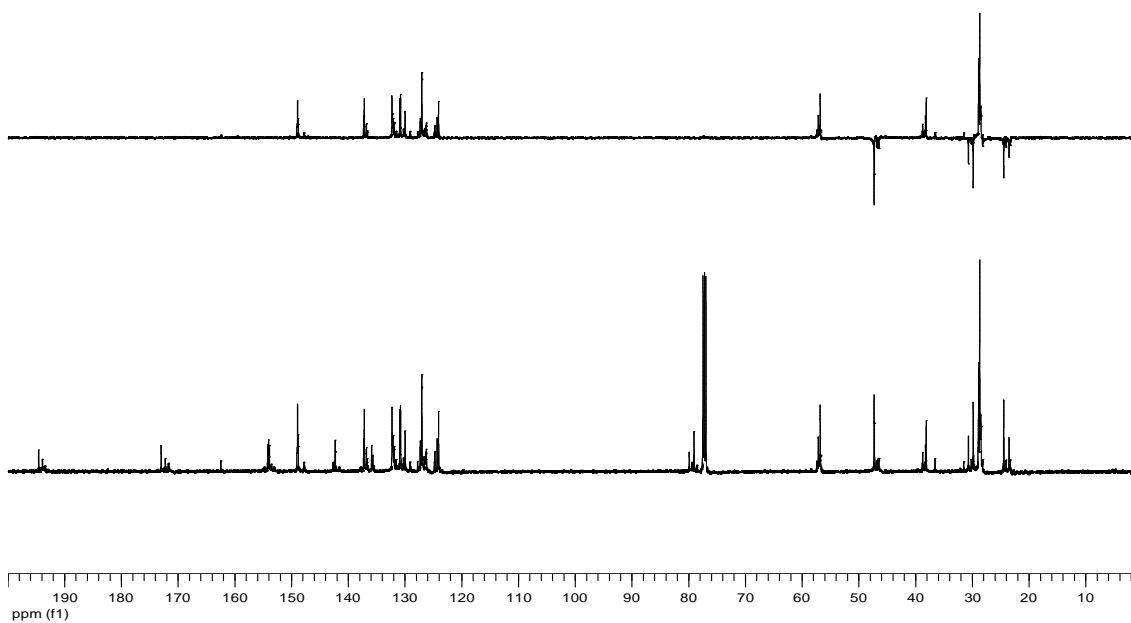
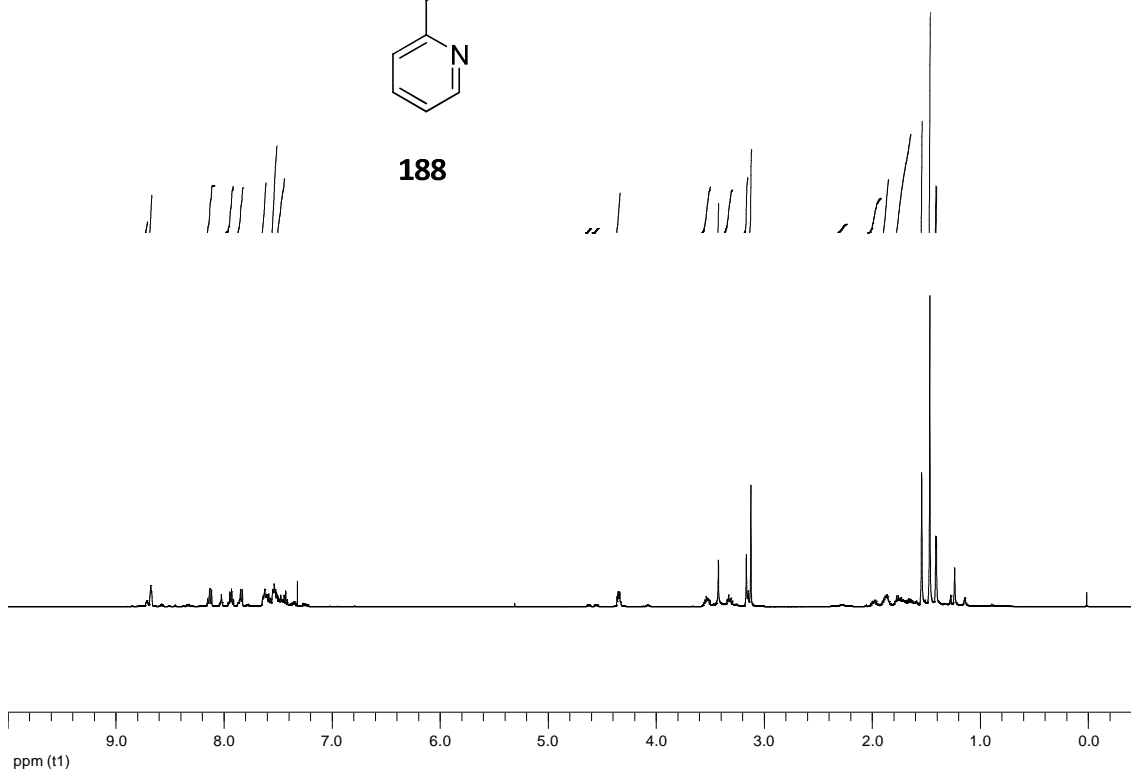
185

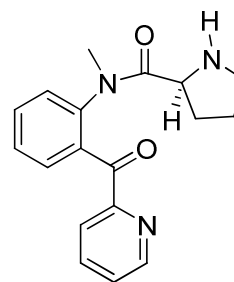




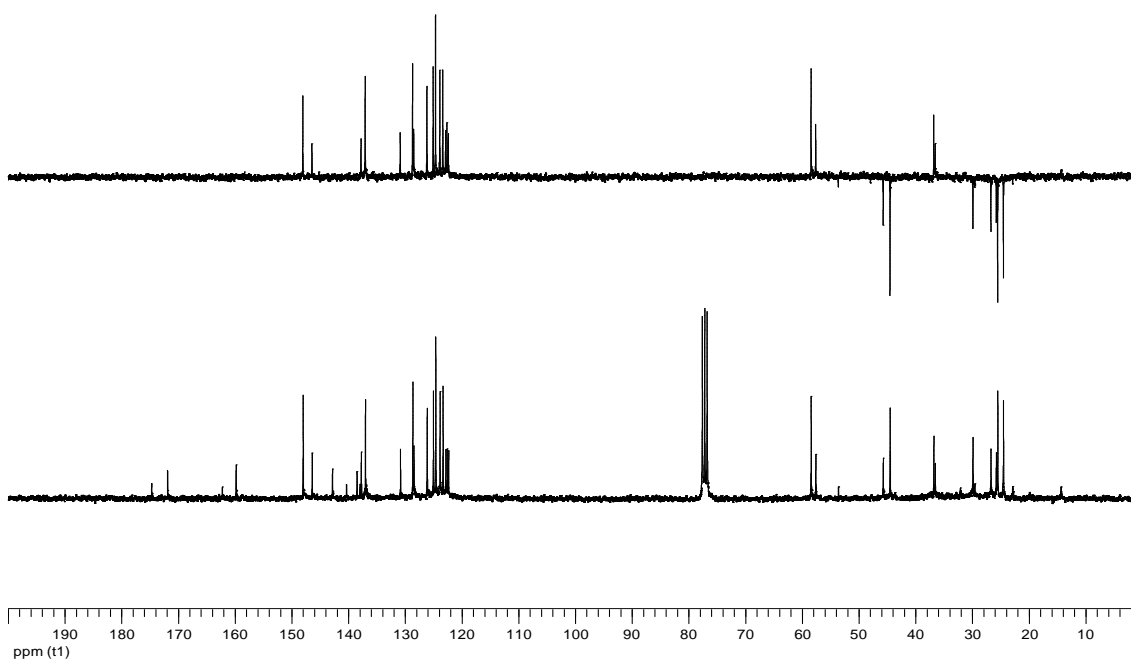
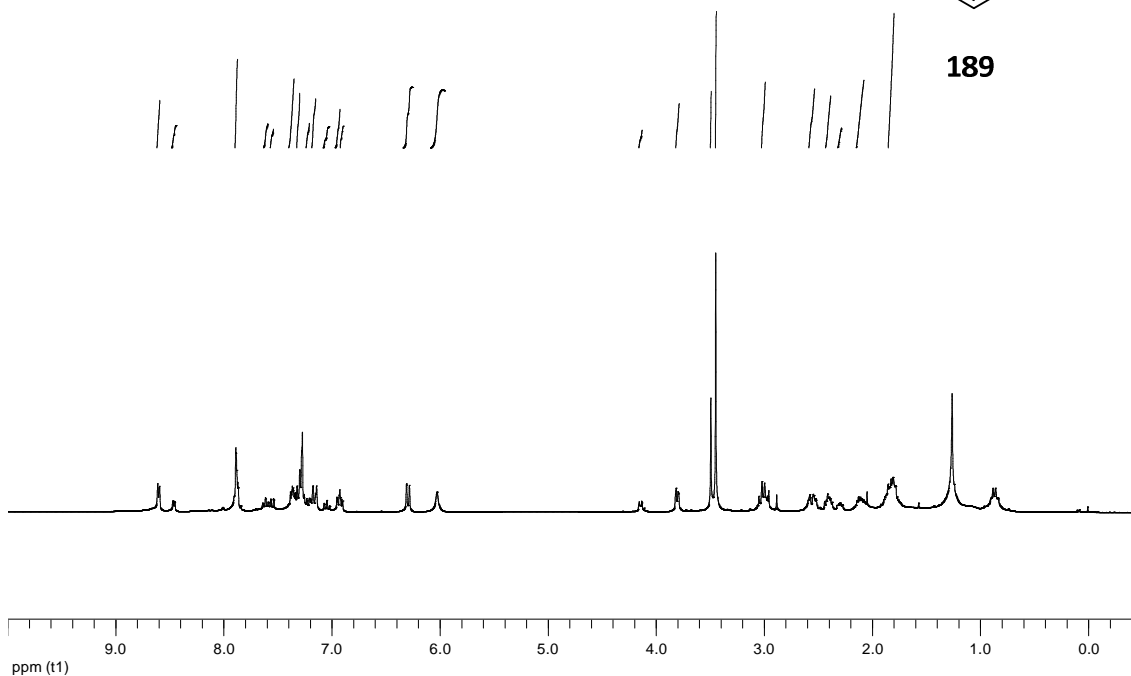


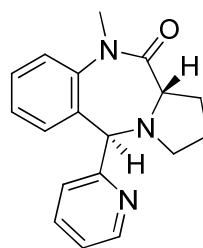
188



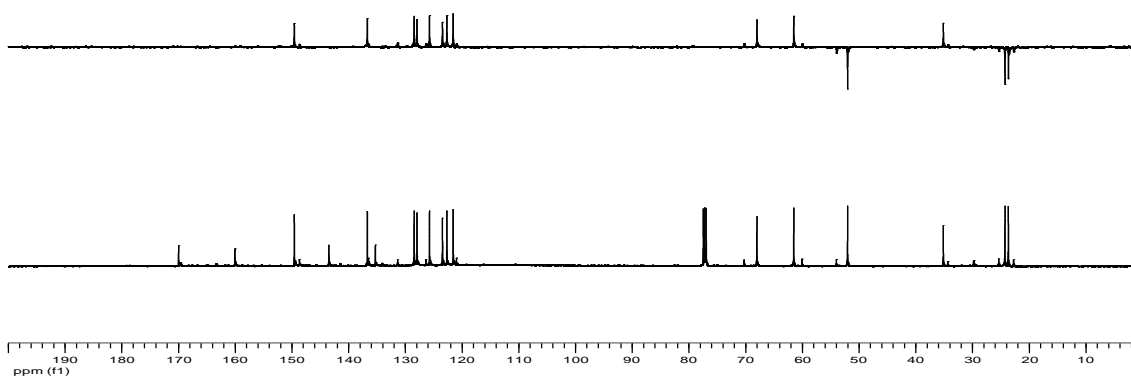
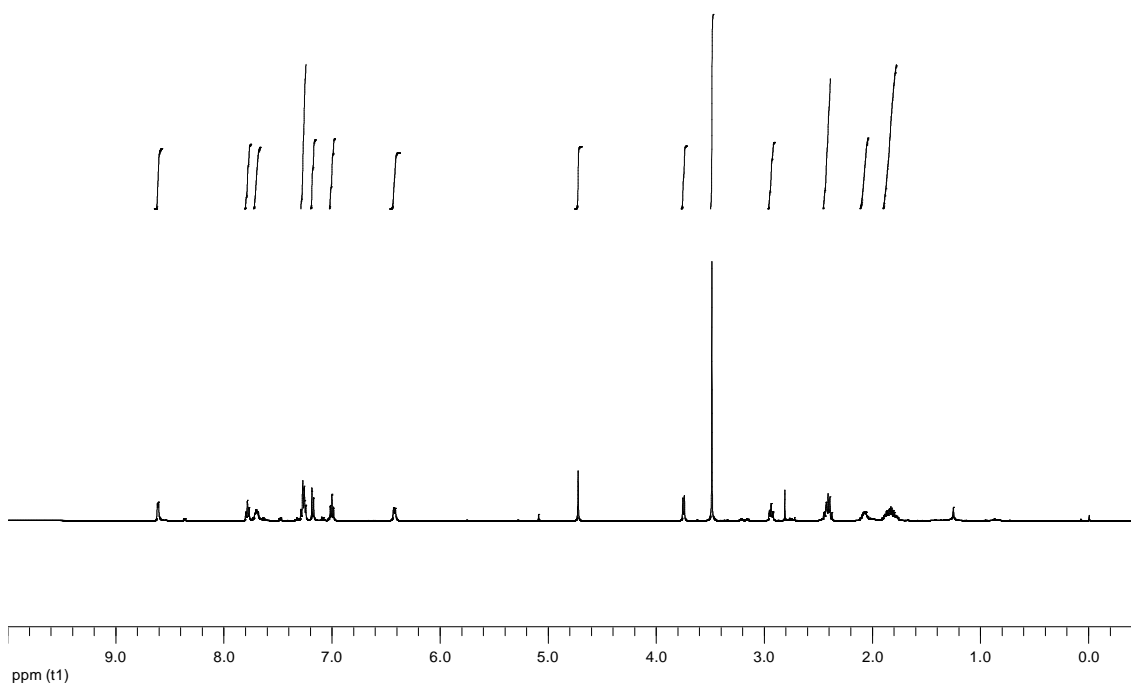


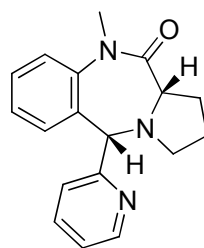
189



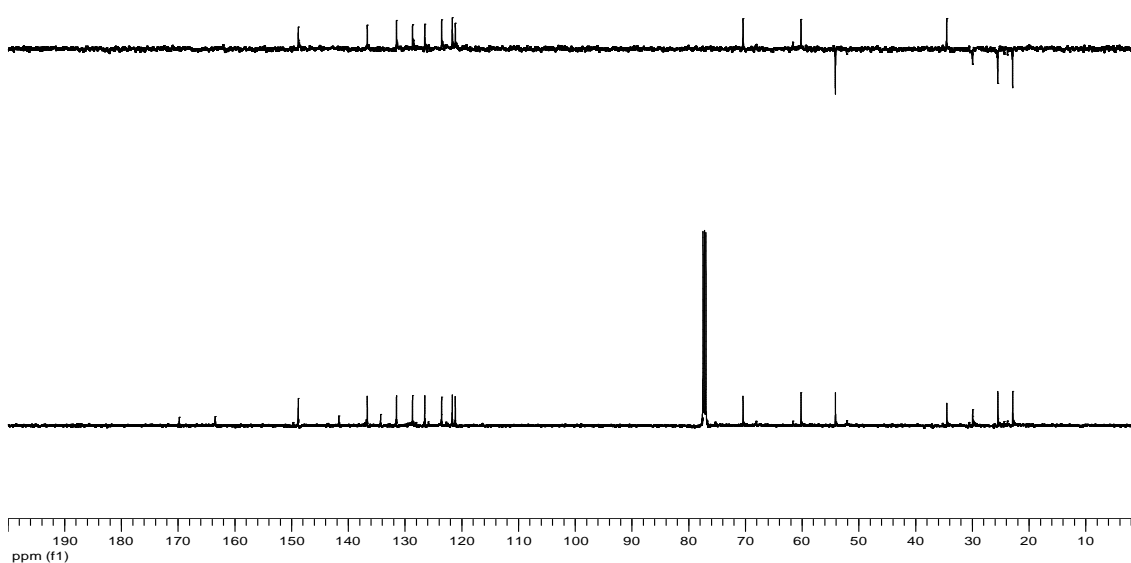
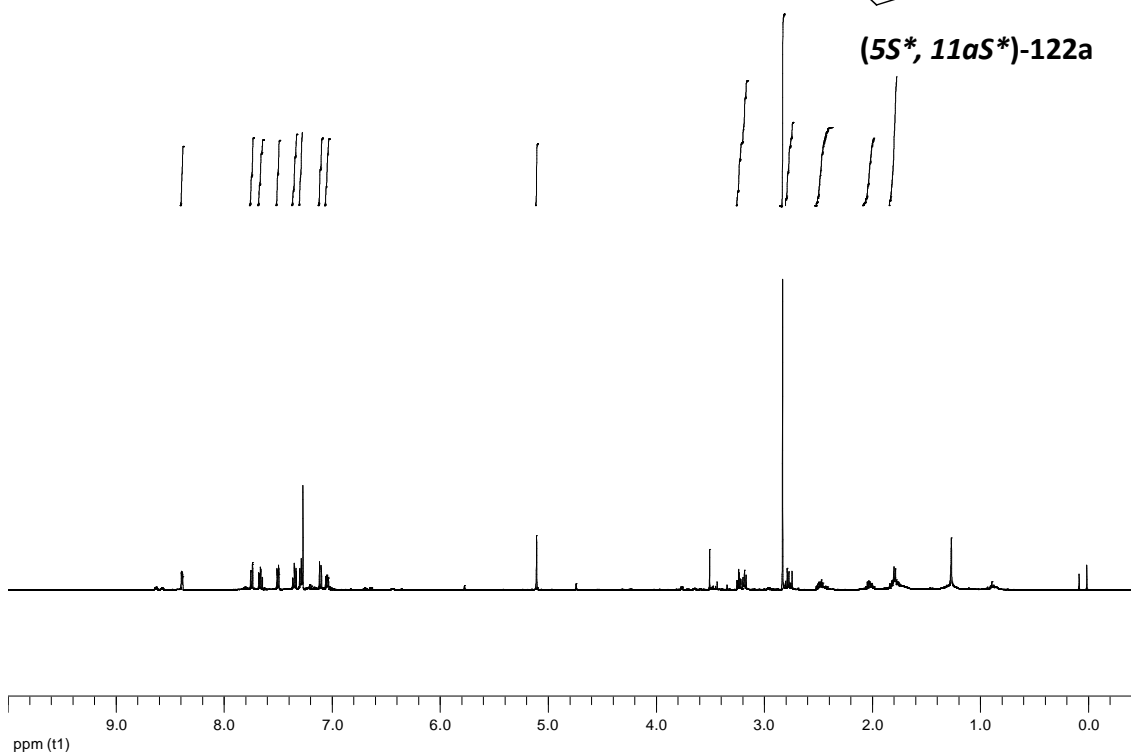


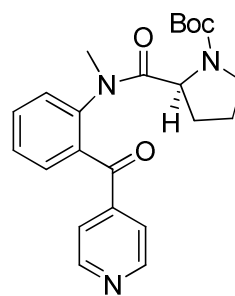
(5R*, 11aS*)-122a



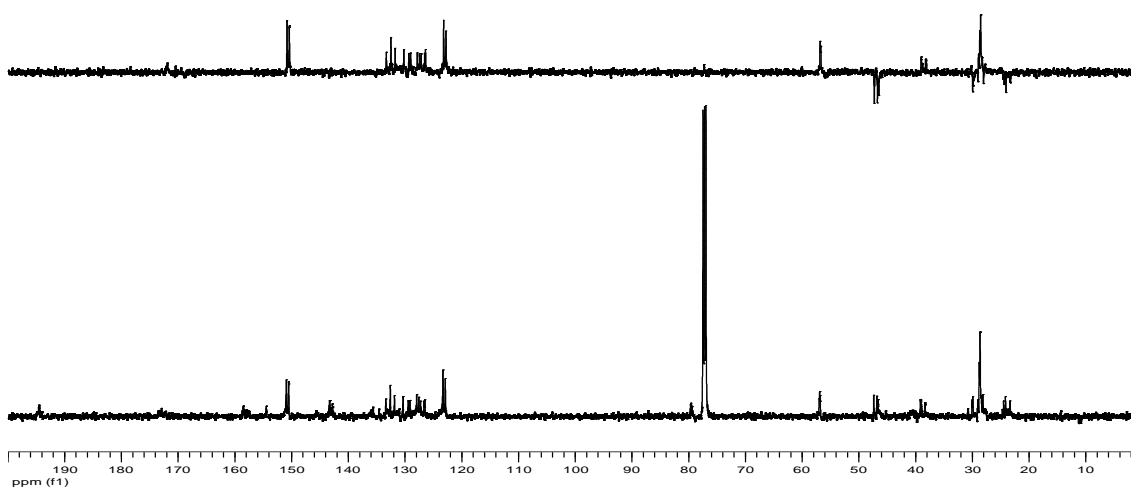
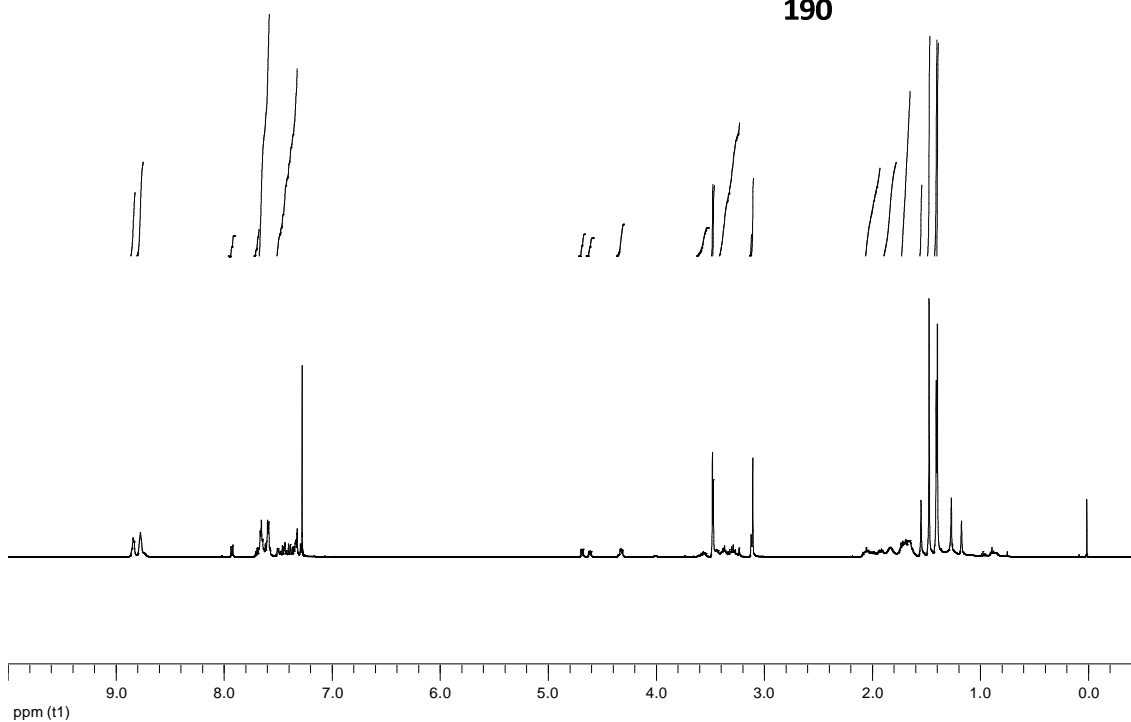


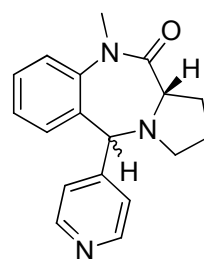
(5S*, 11aS*)-122a



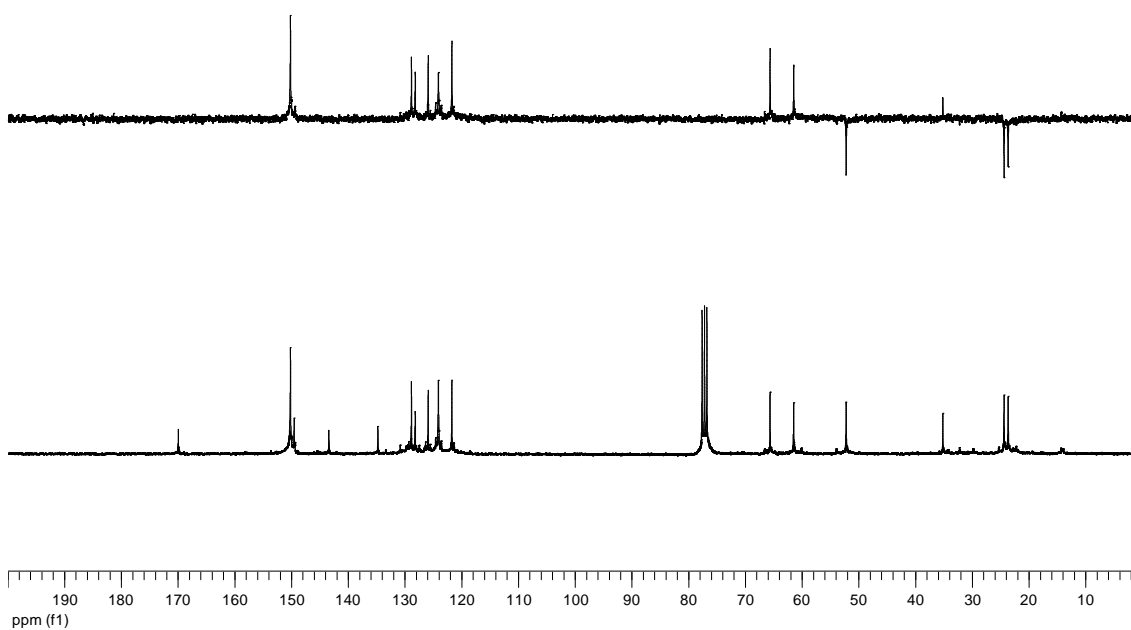
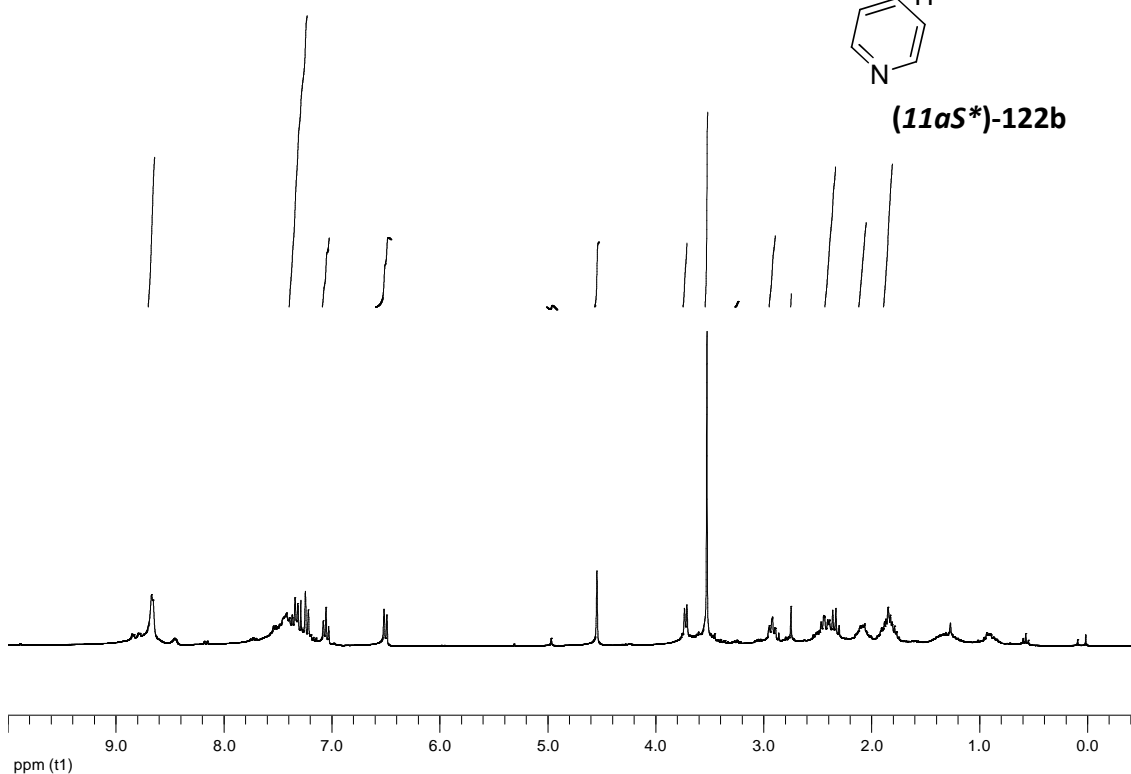


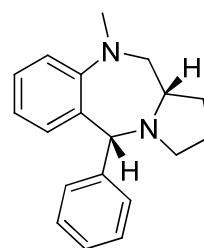
190



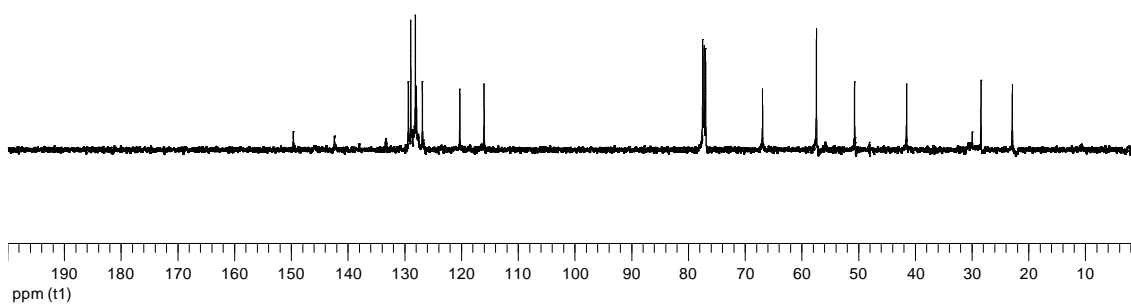
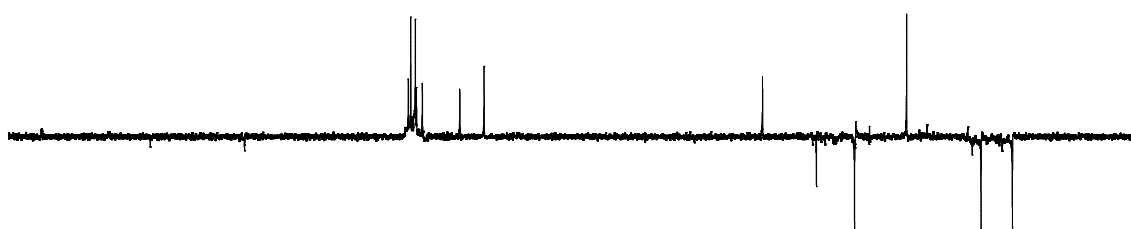
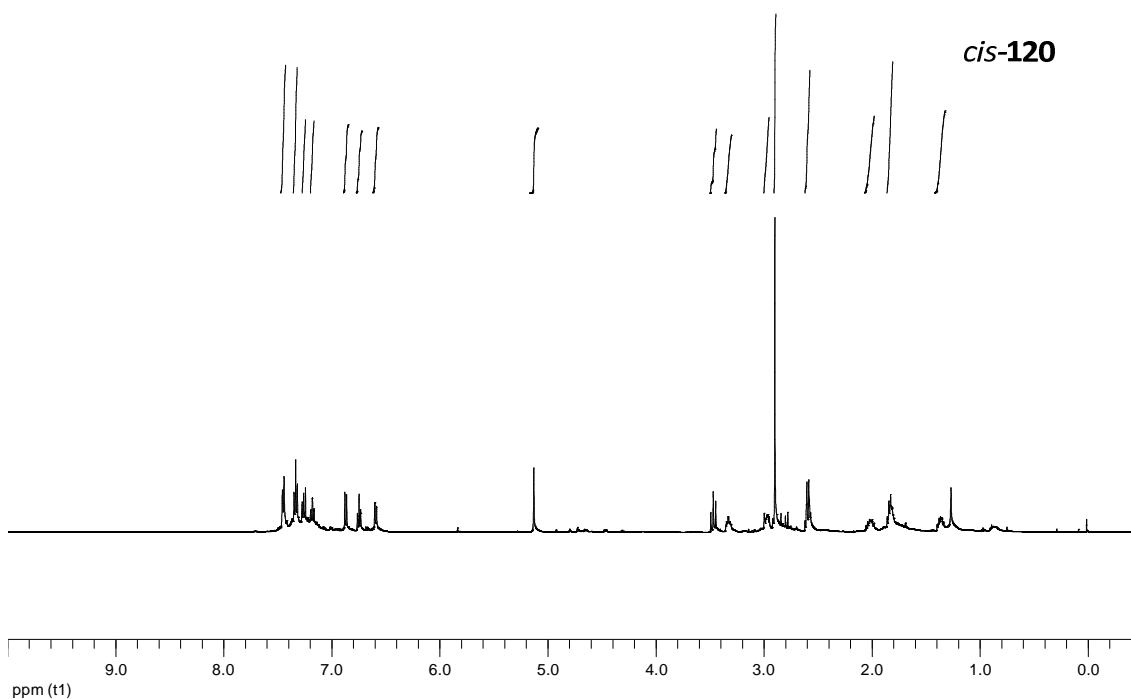


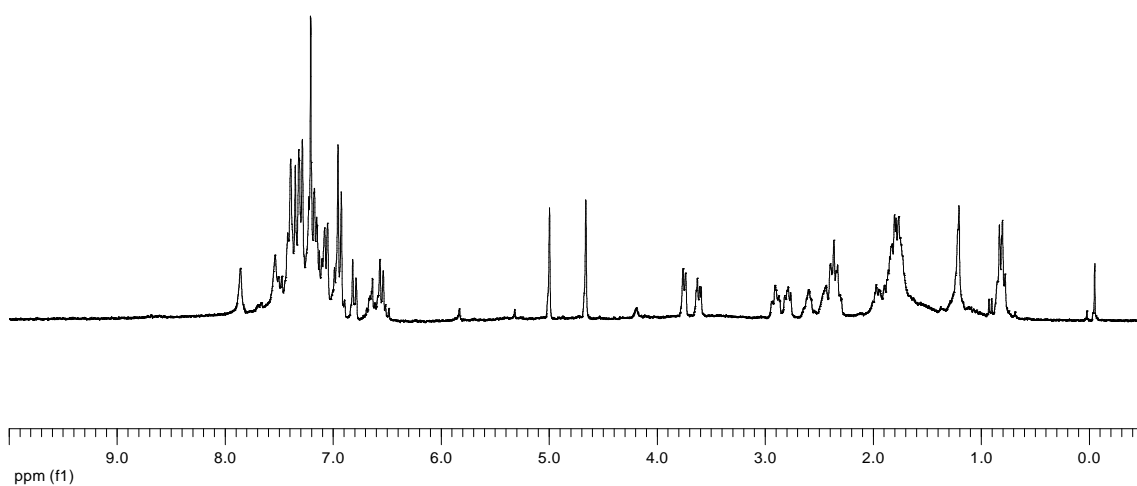
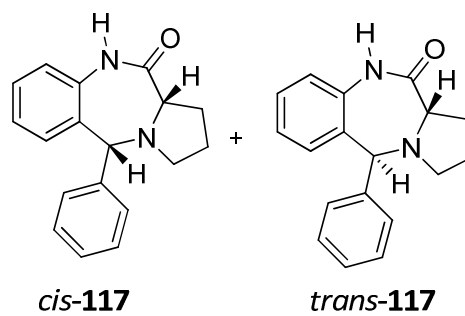
(11aS*)-122b



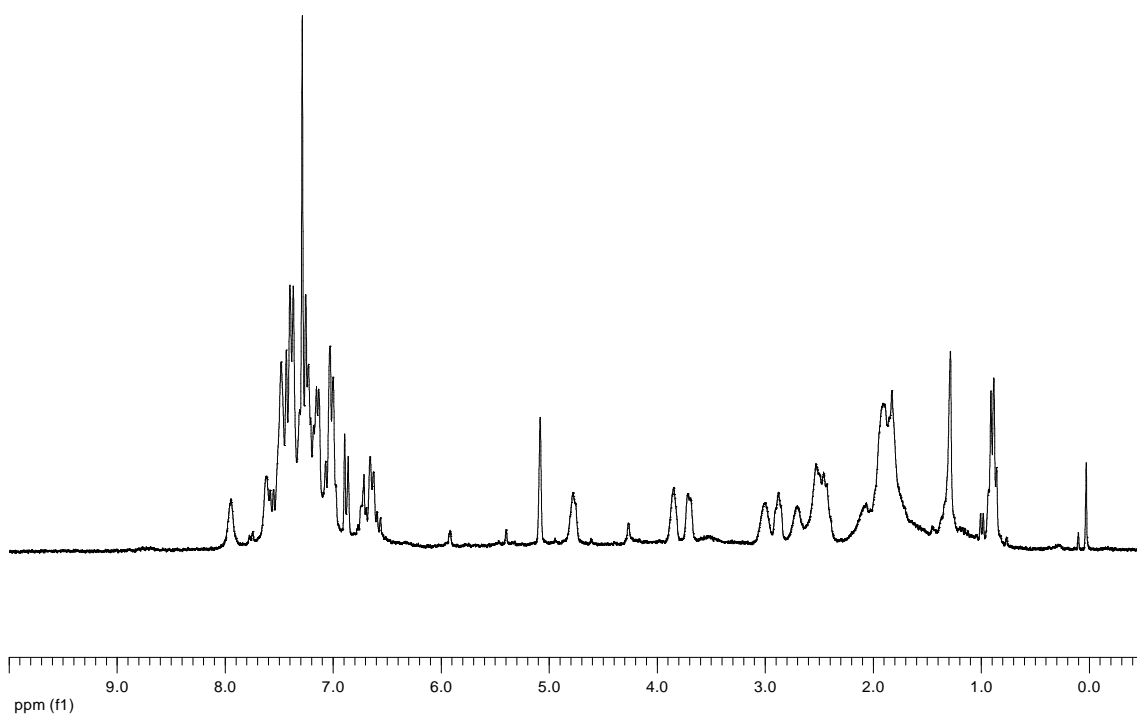


cis-120

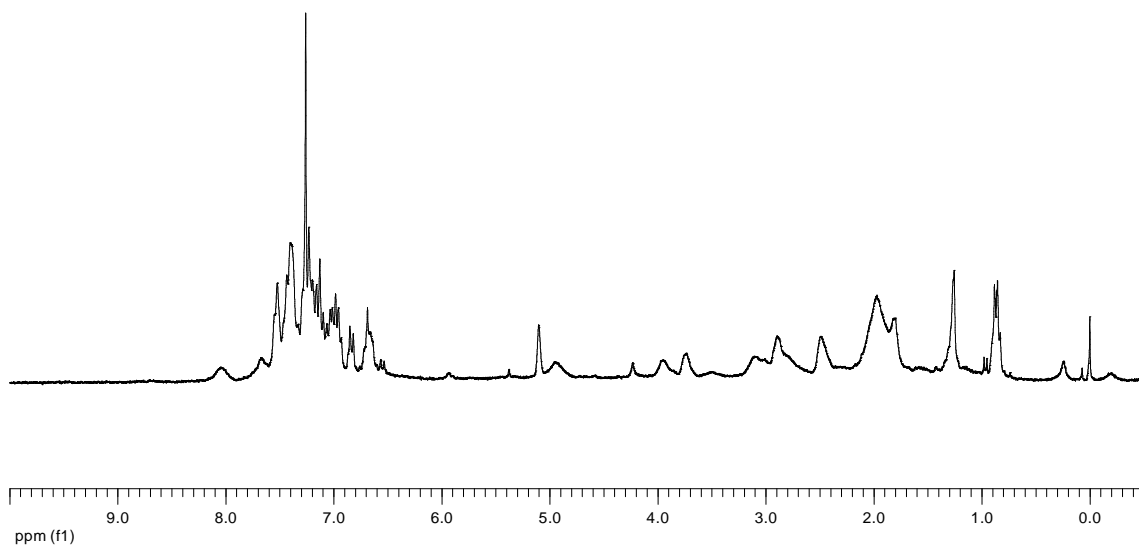




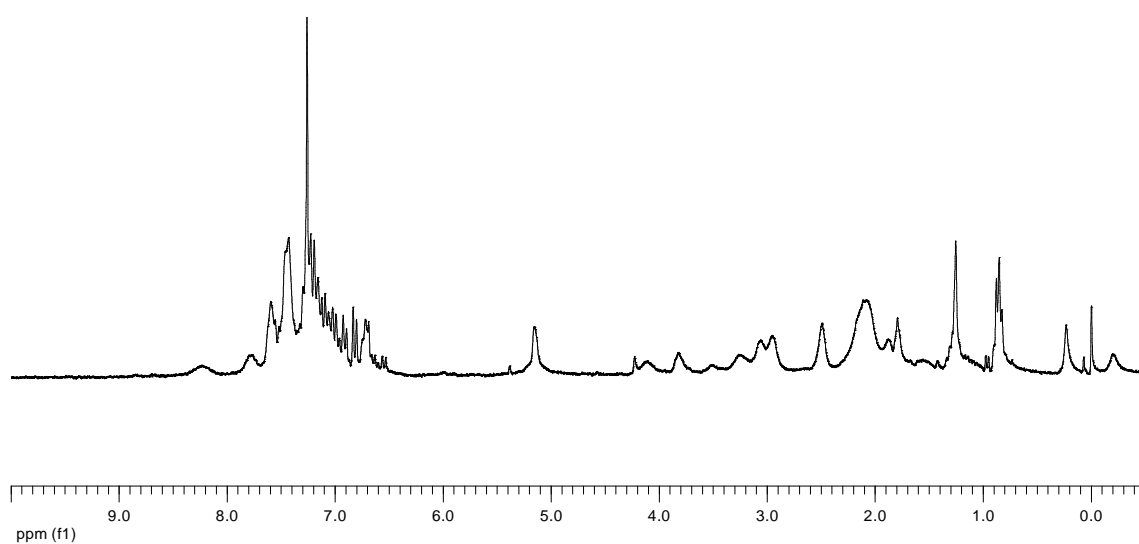
117 + 10% Eu(hfc)₃

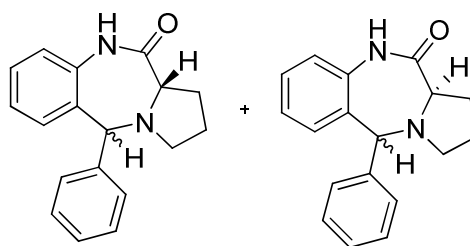


117 + 20% Eu(hfc)₃

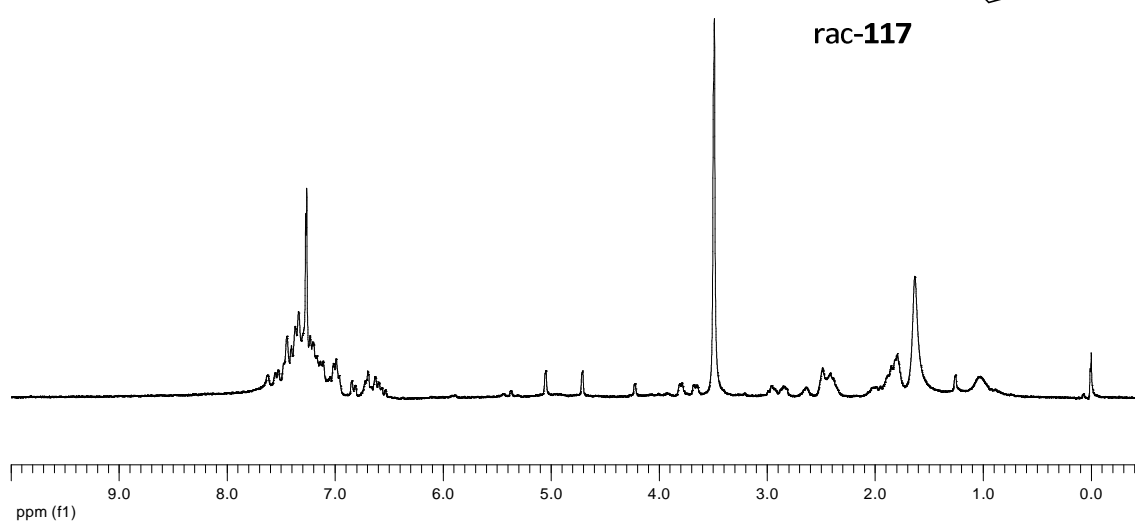


117 + 30% Eu(hfc)₃

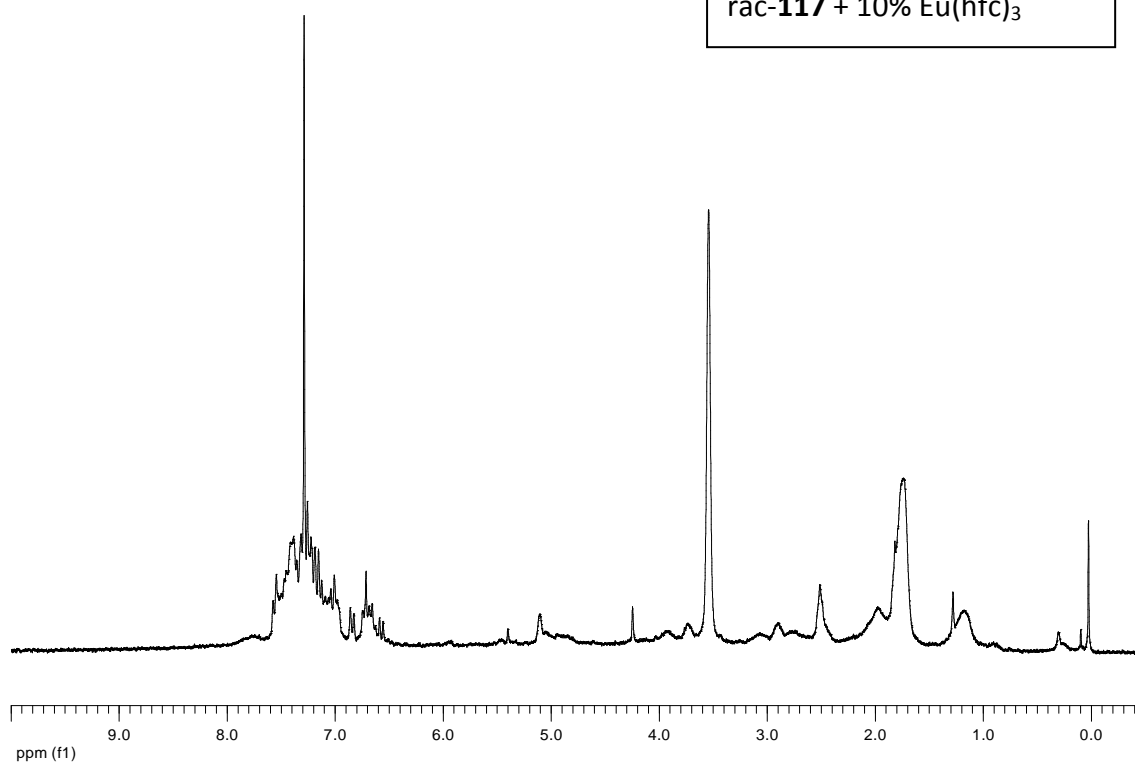


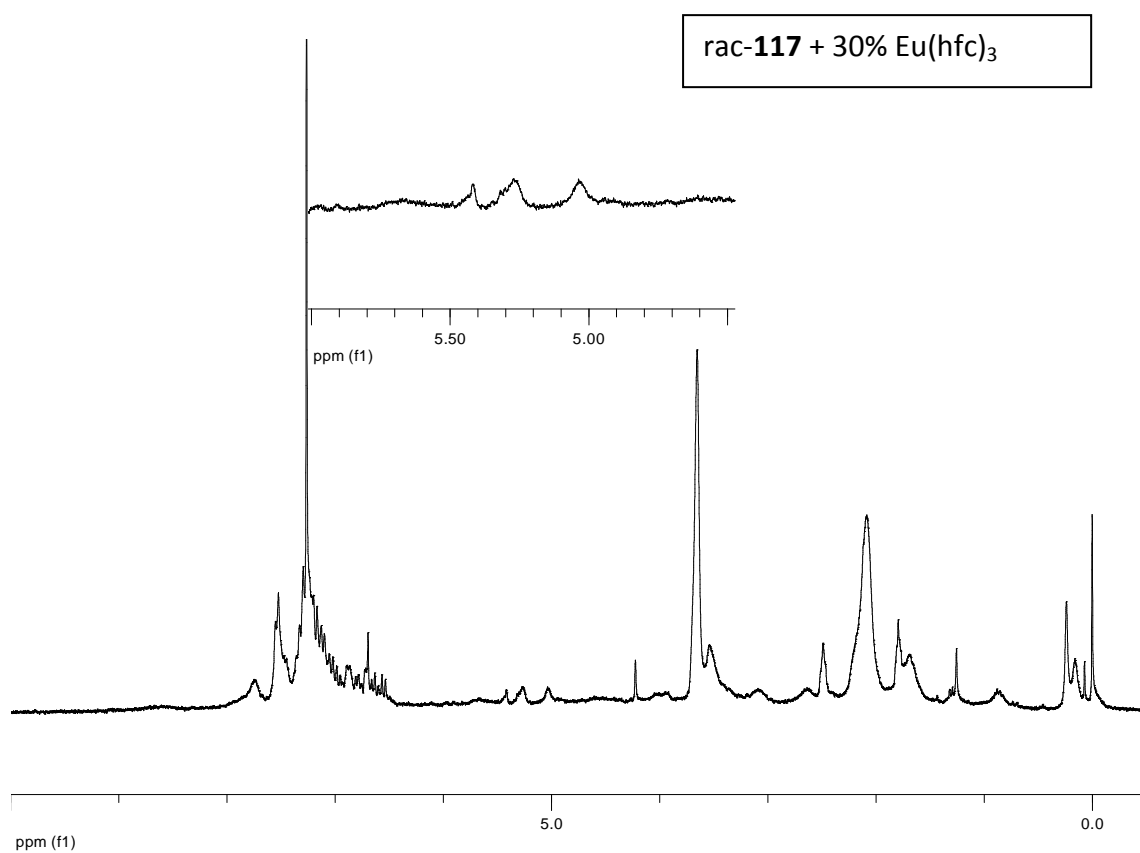
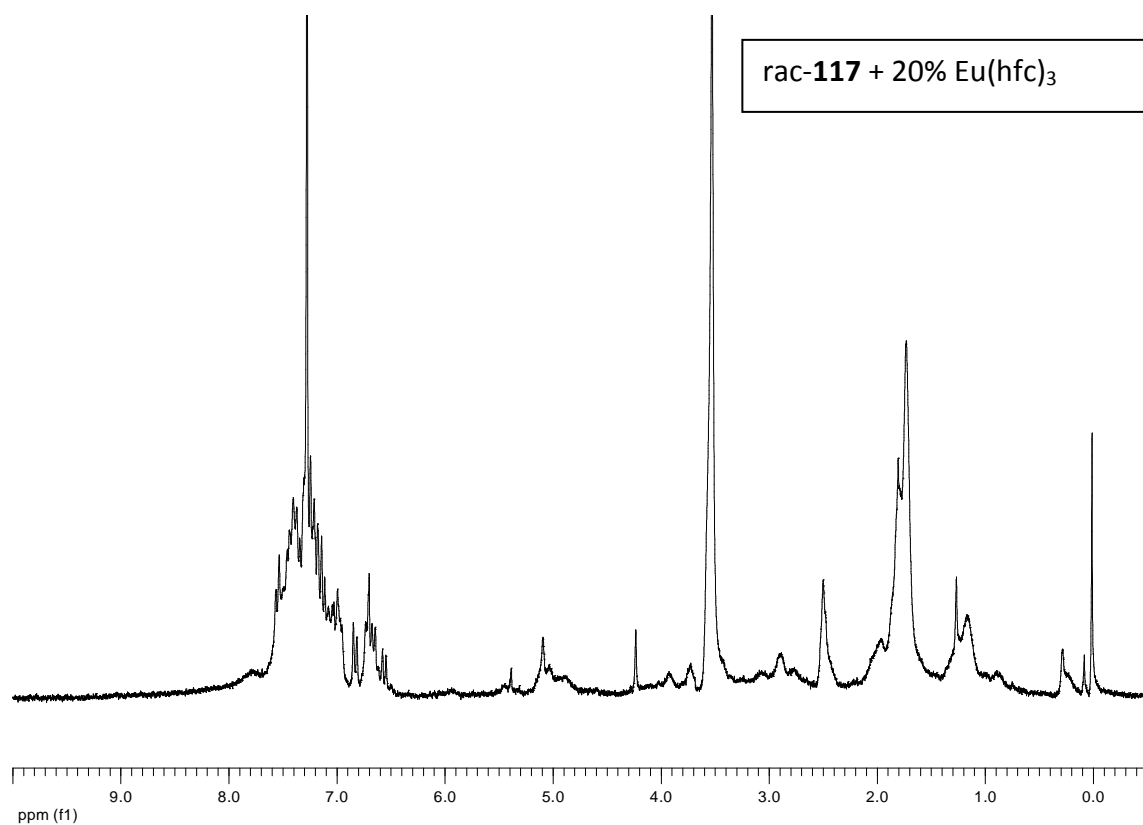


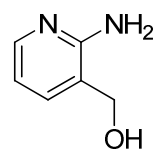
rac-117



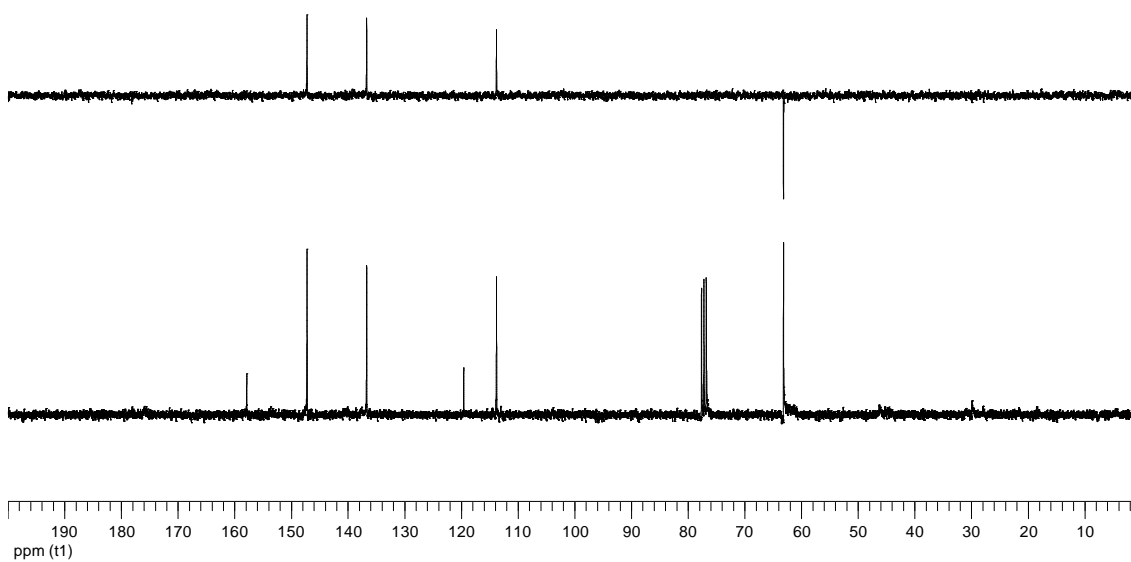
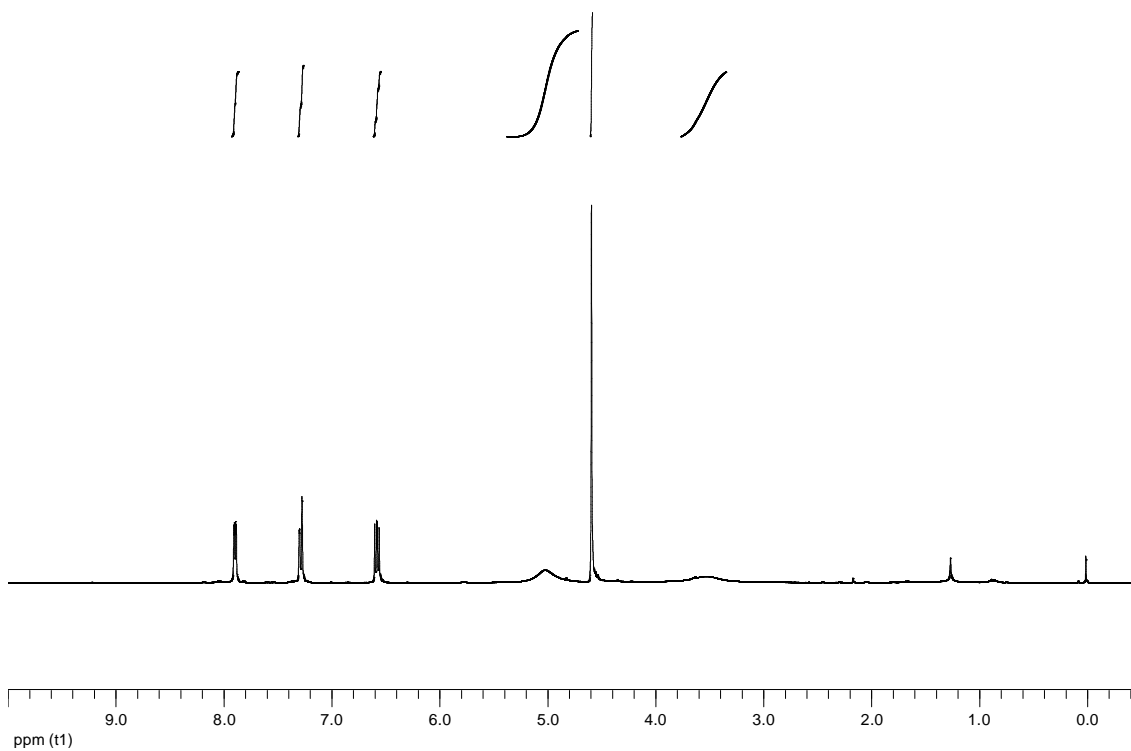
rac-117 + 10% Eu(hfc)₃

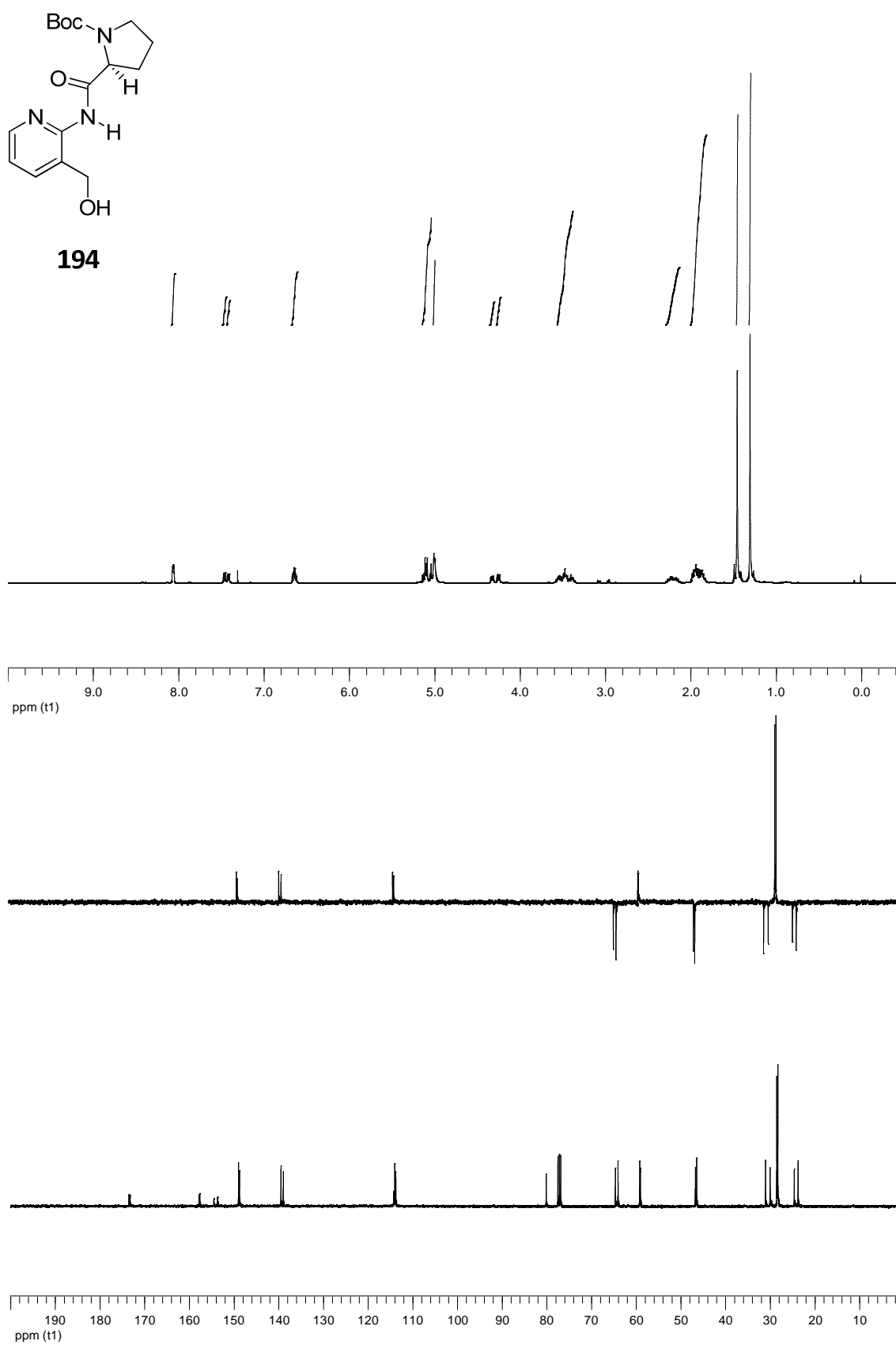


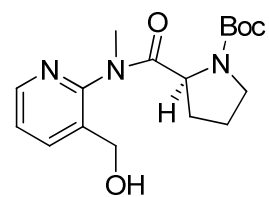




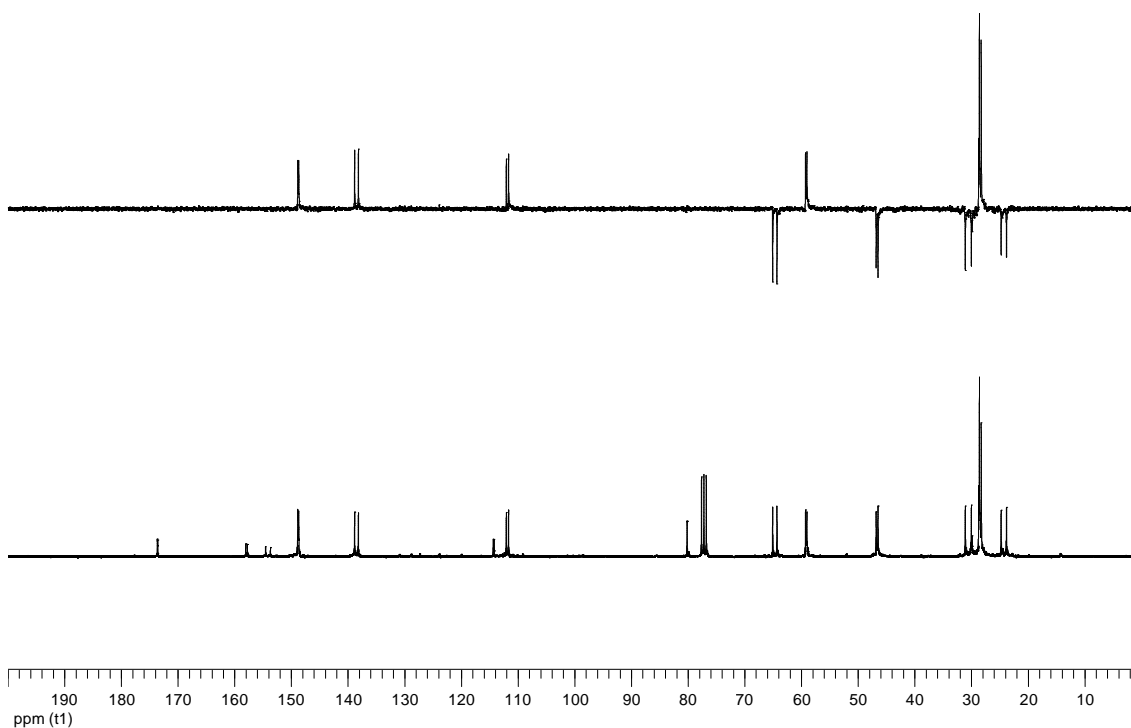
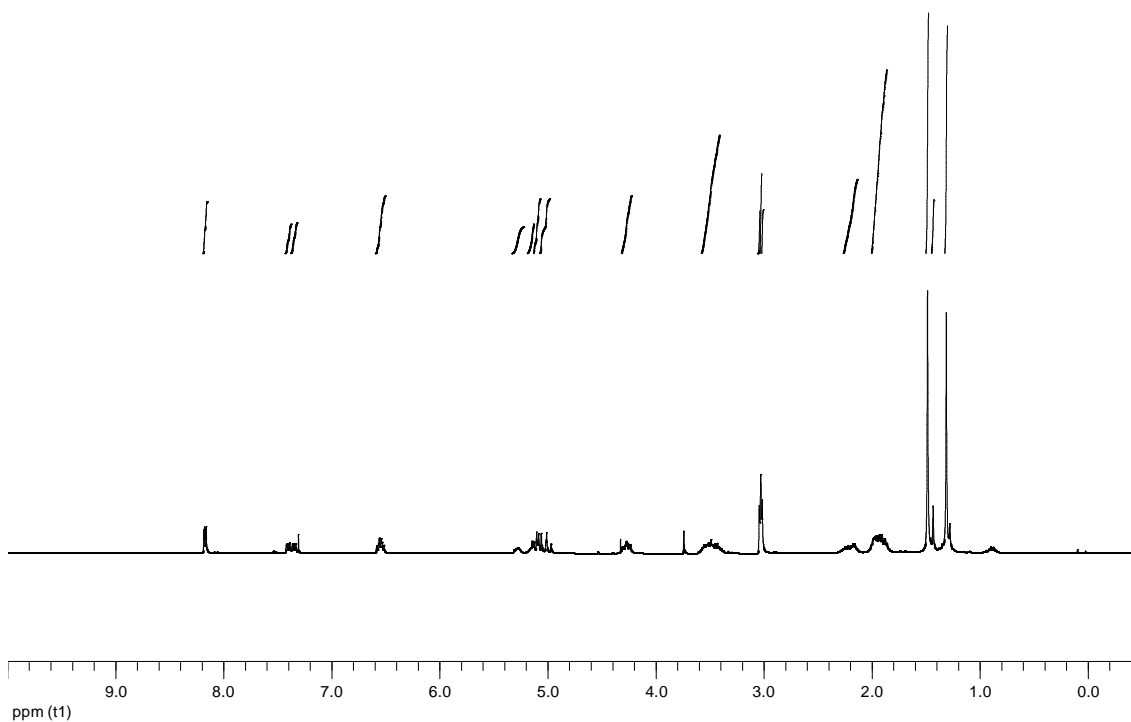
193

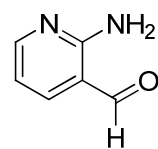




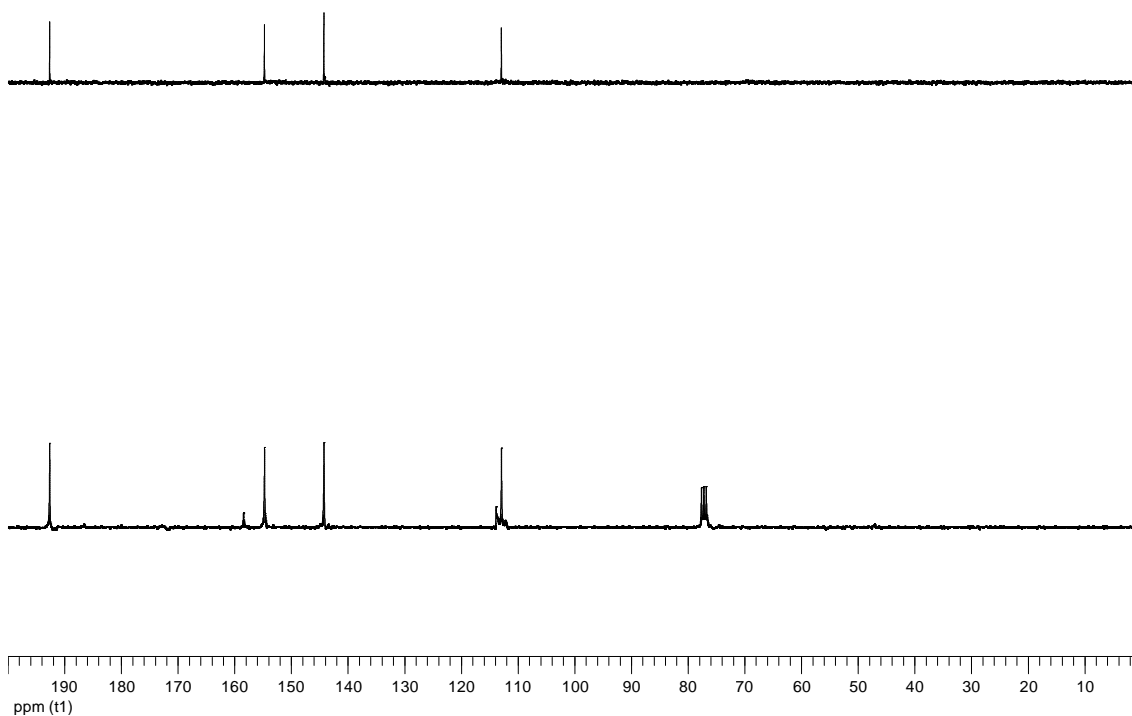
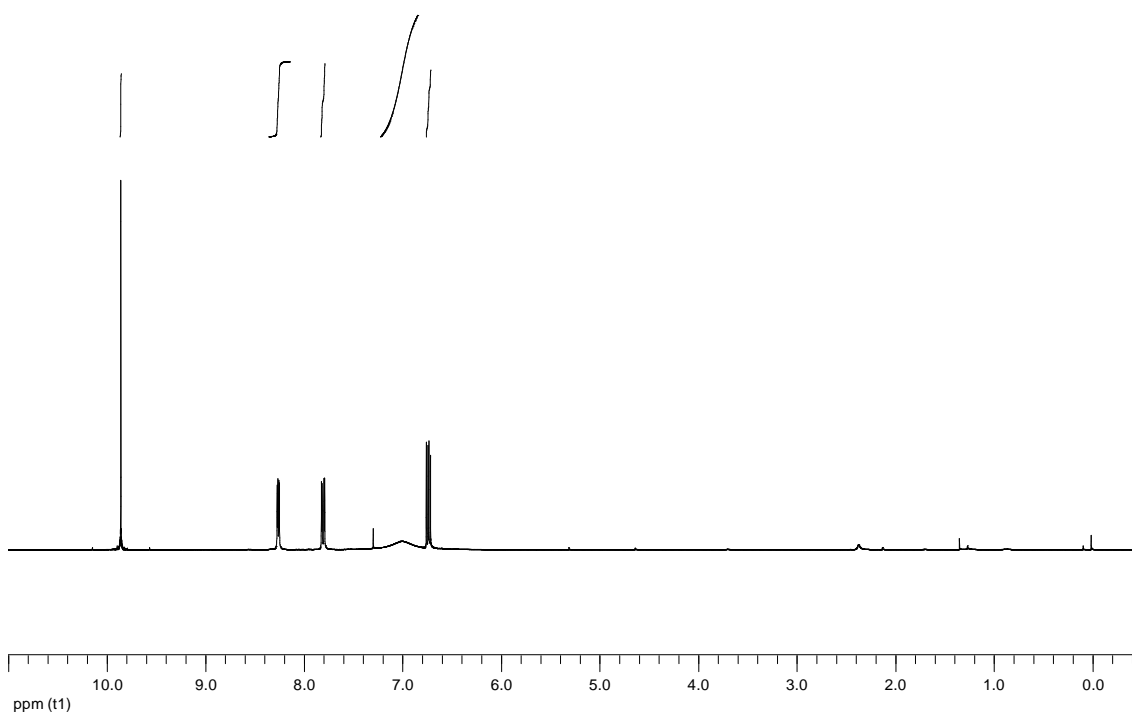


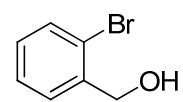
195



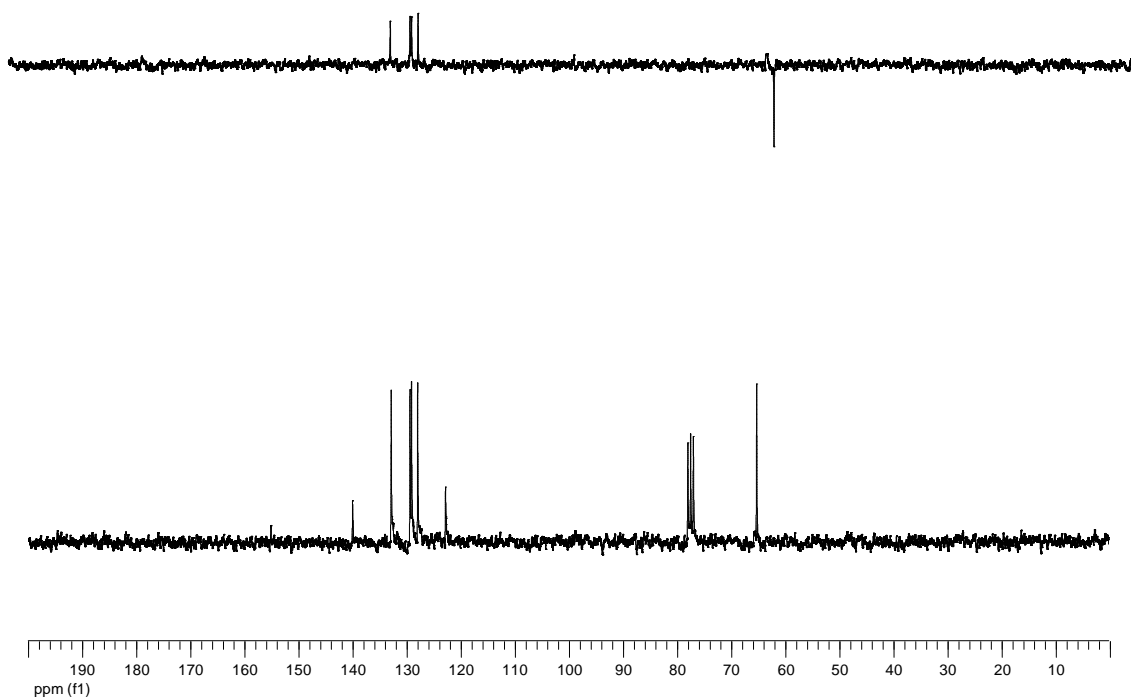
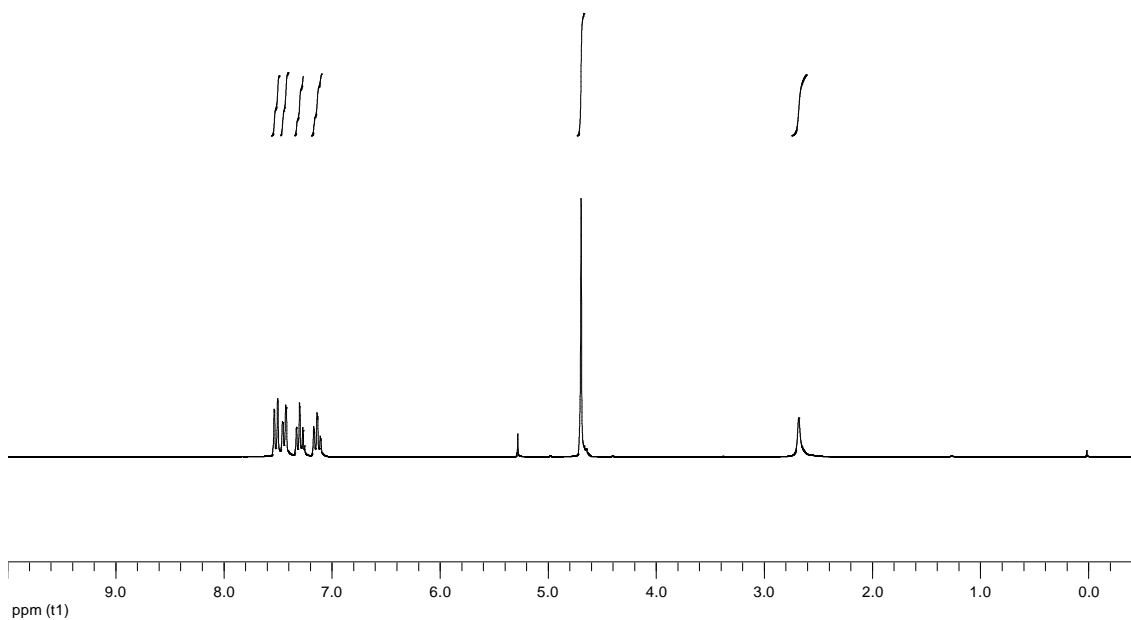


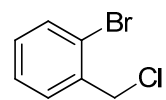
200



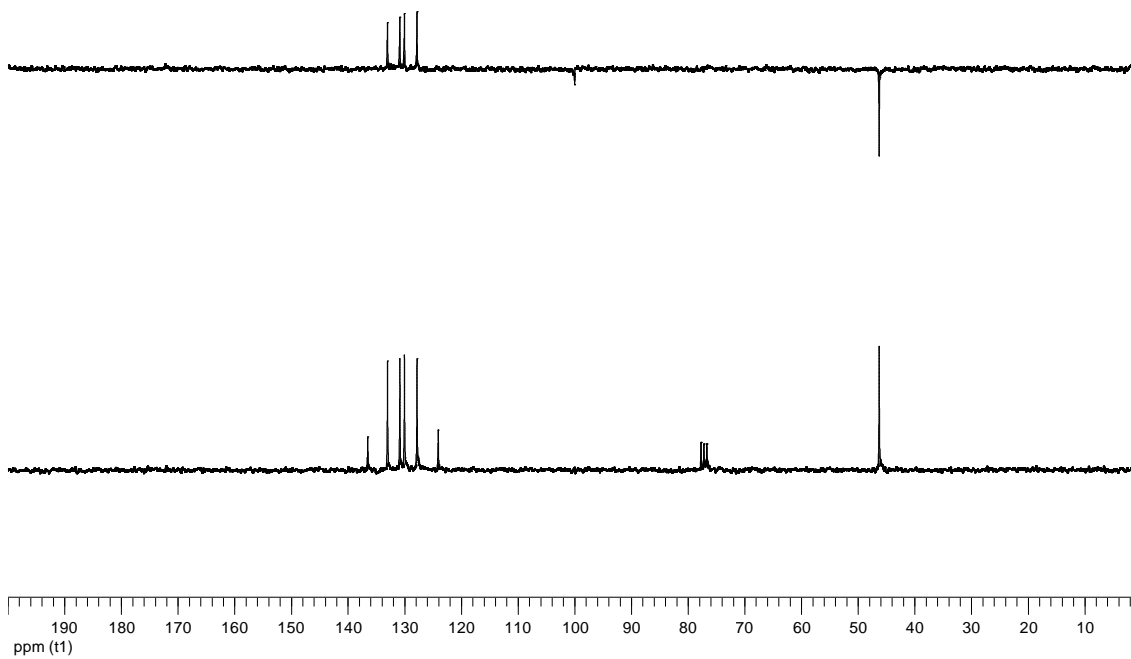
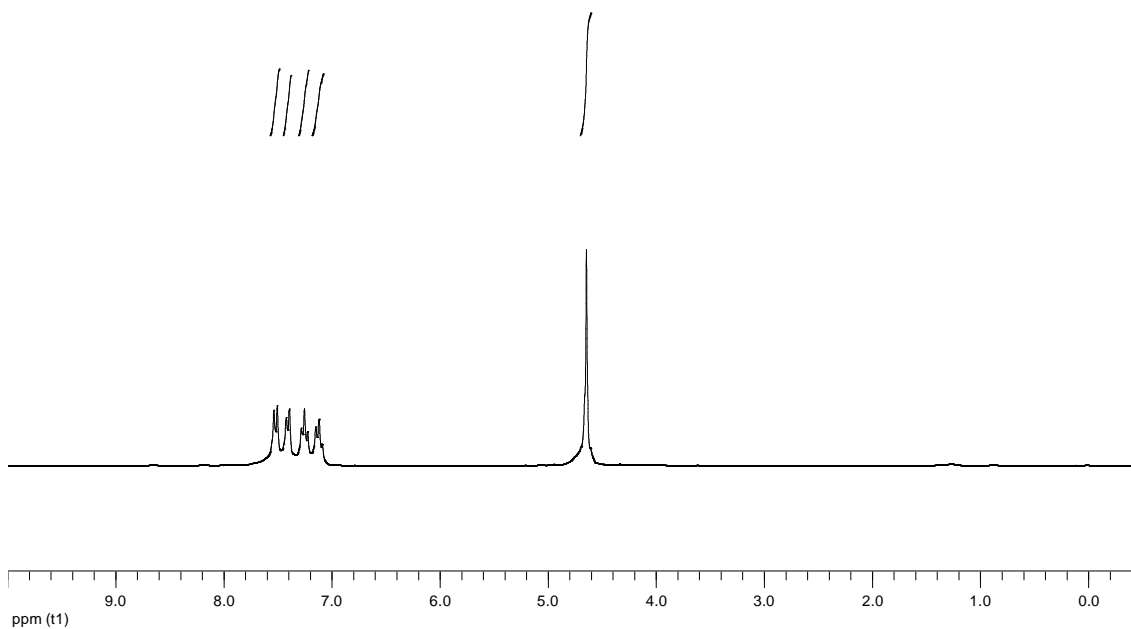


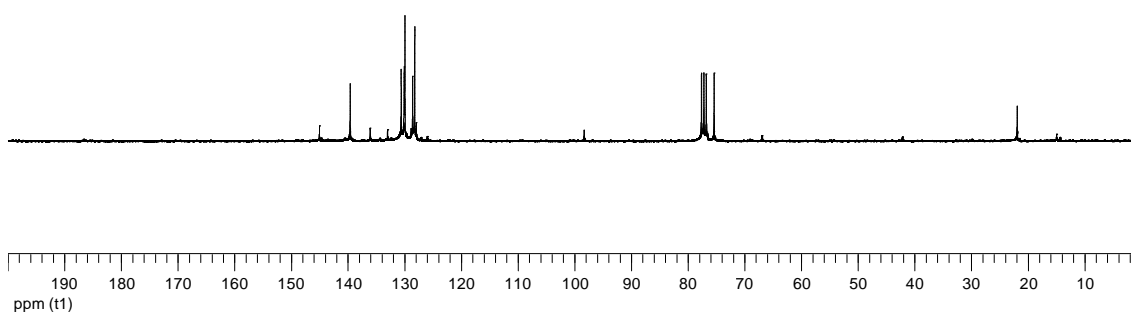
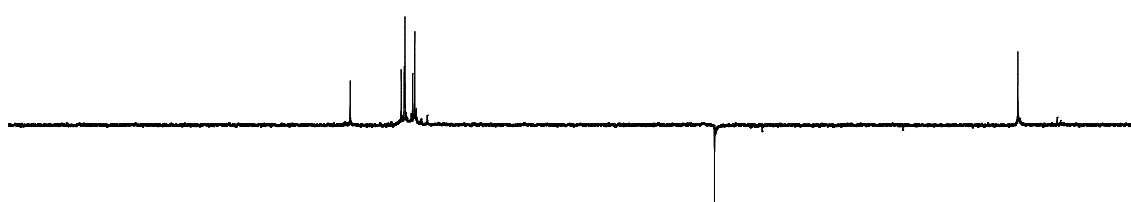
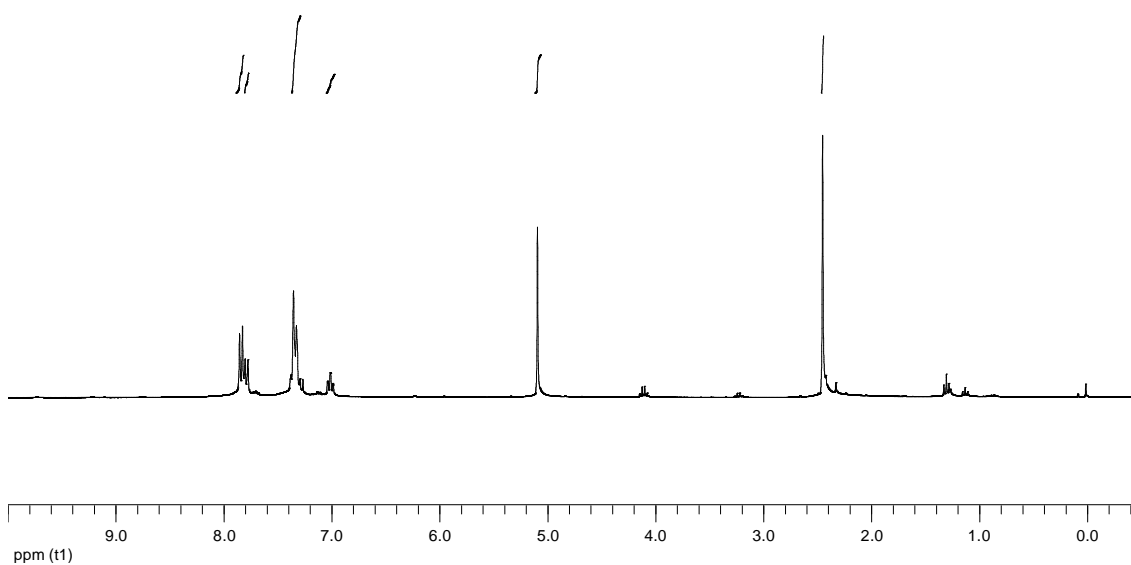
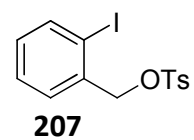
204

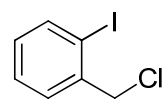




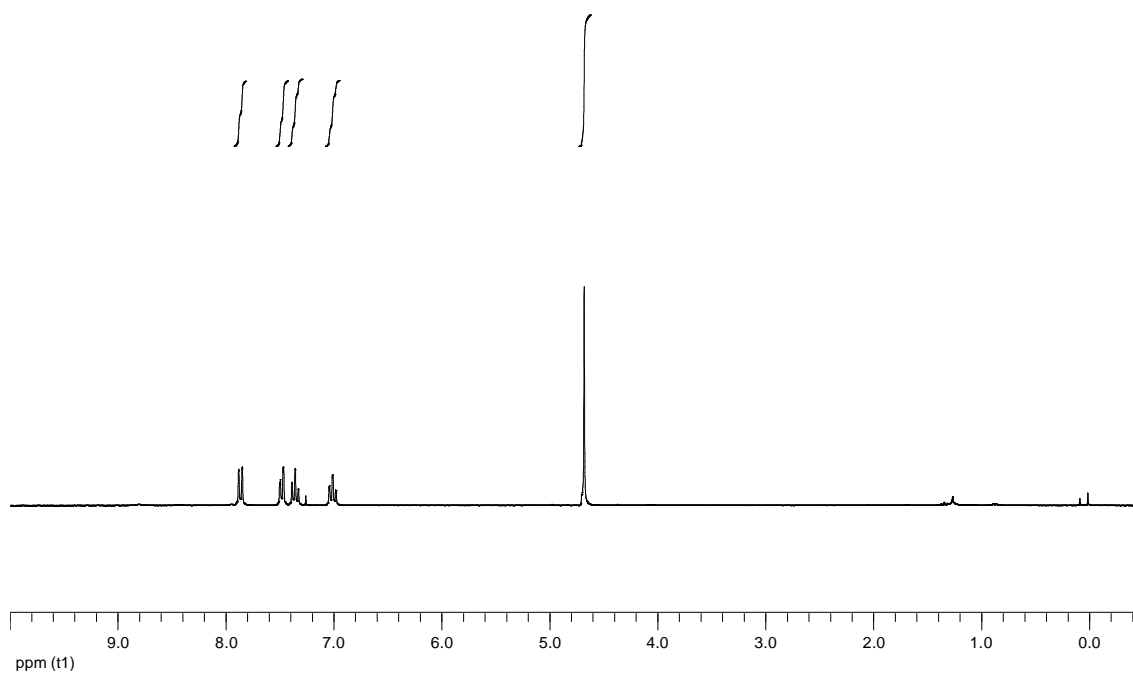
205

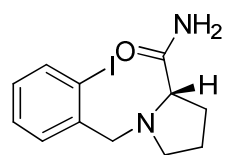




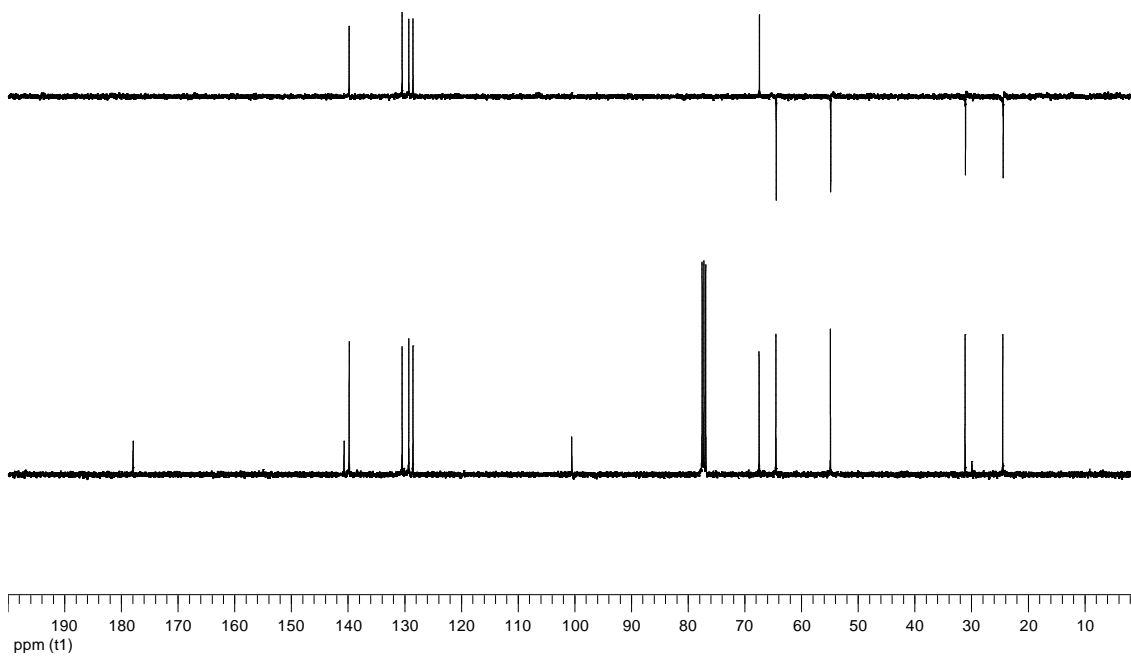
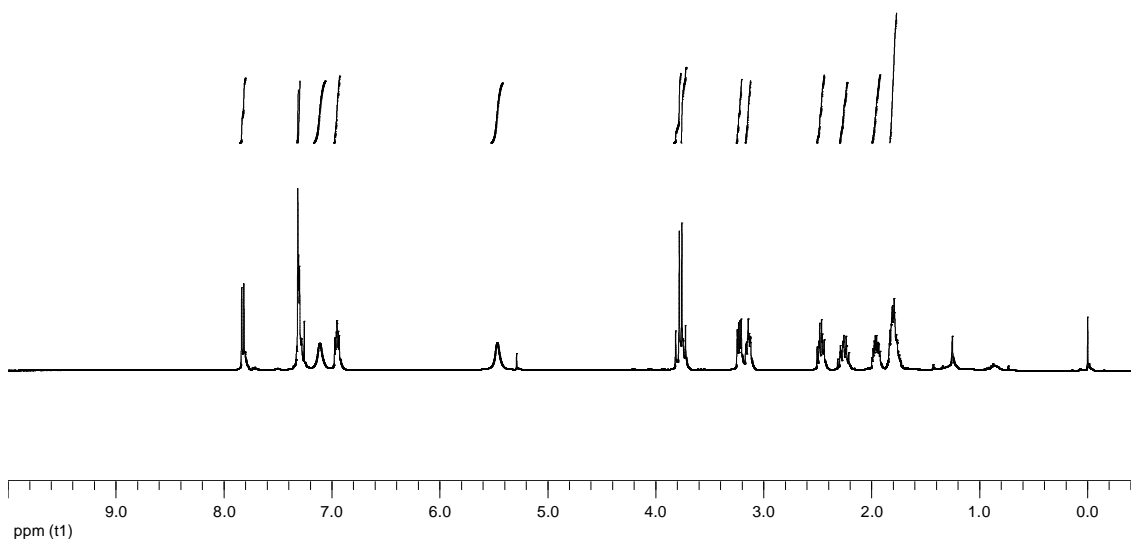


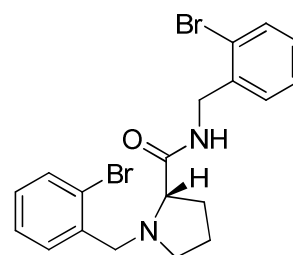
208



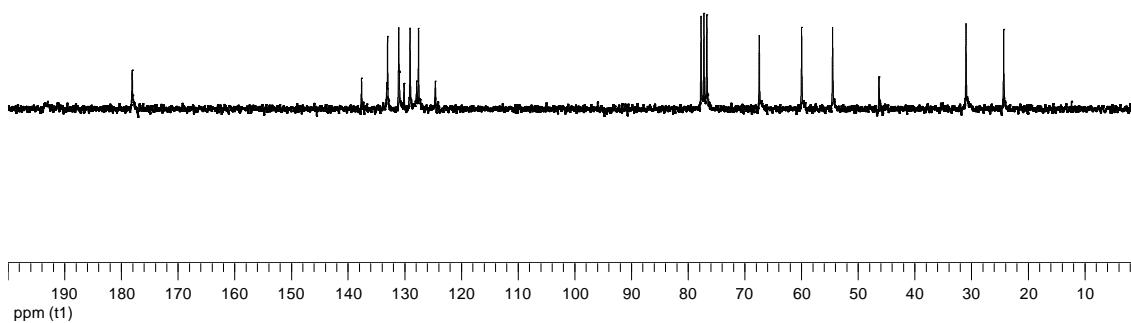
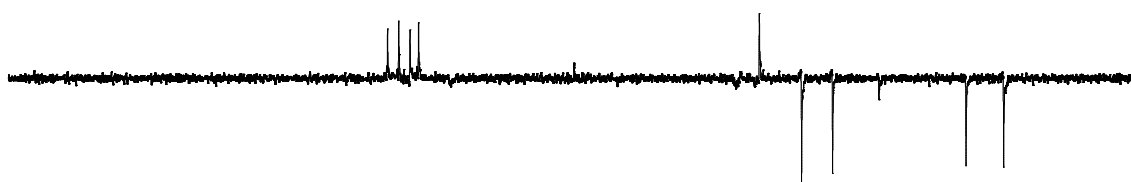
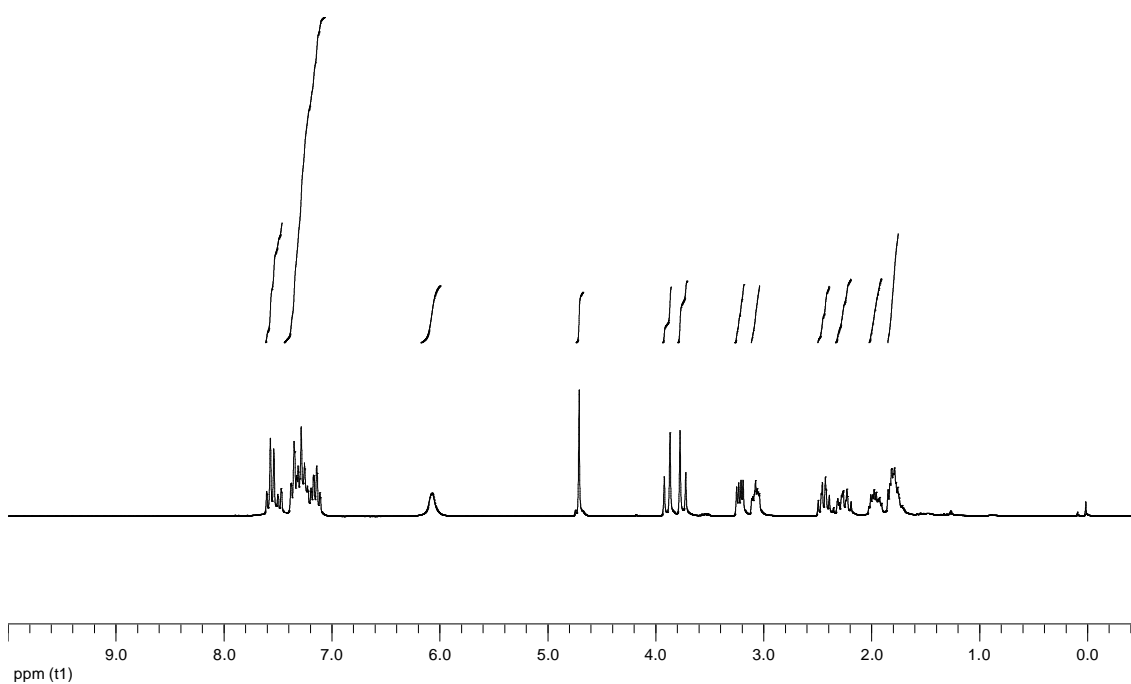


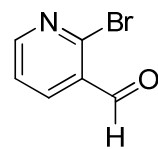
209



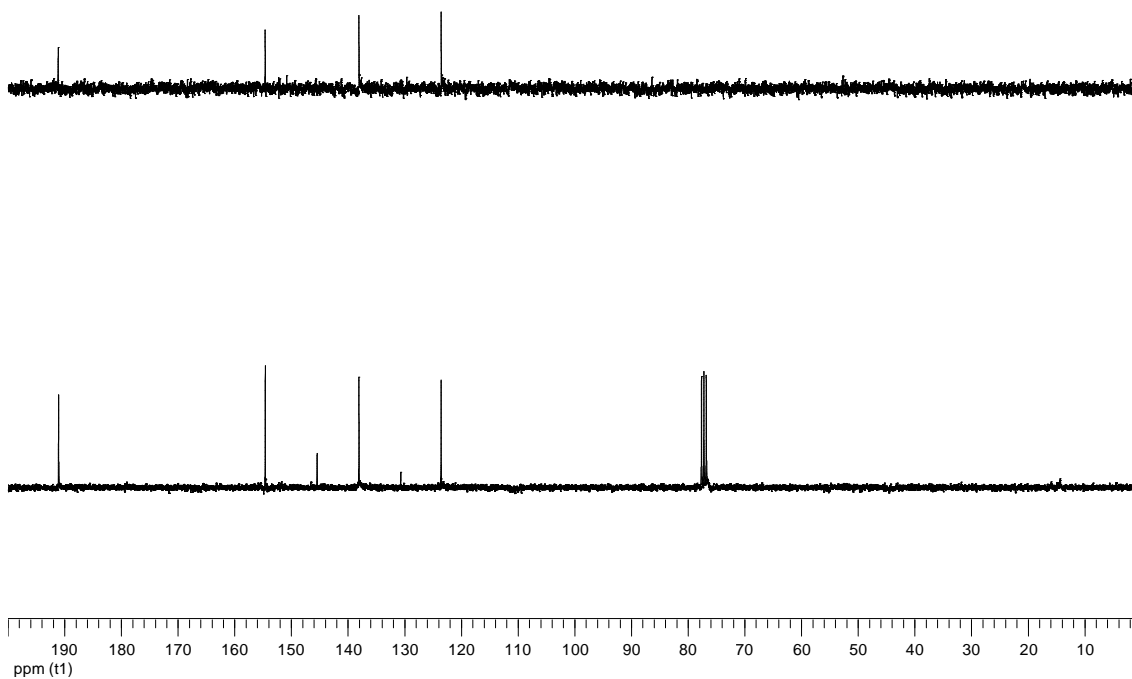
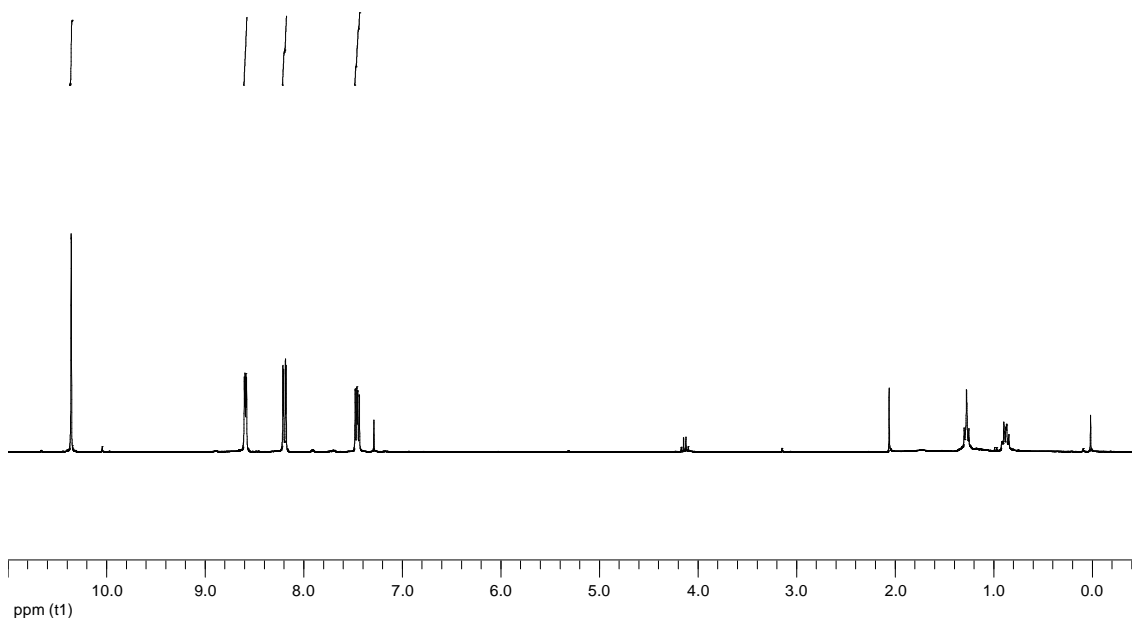


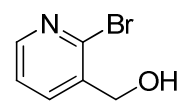
212



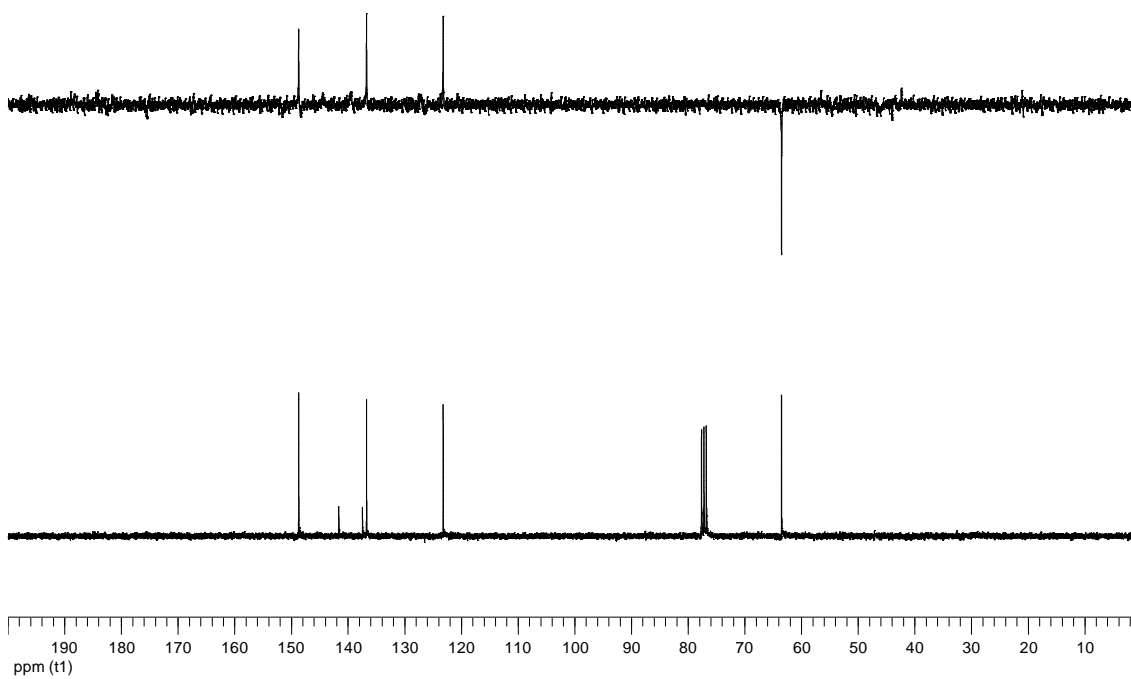
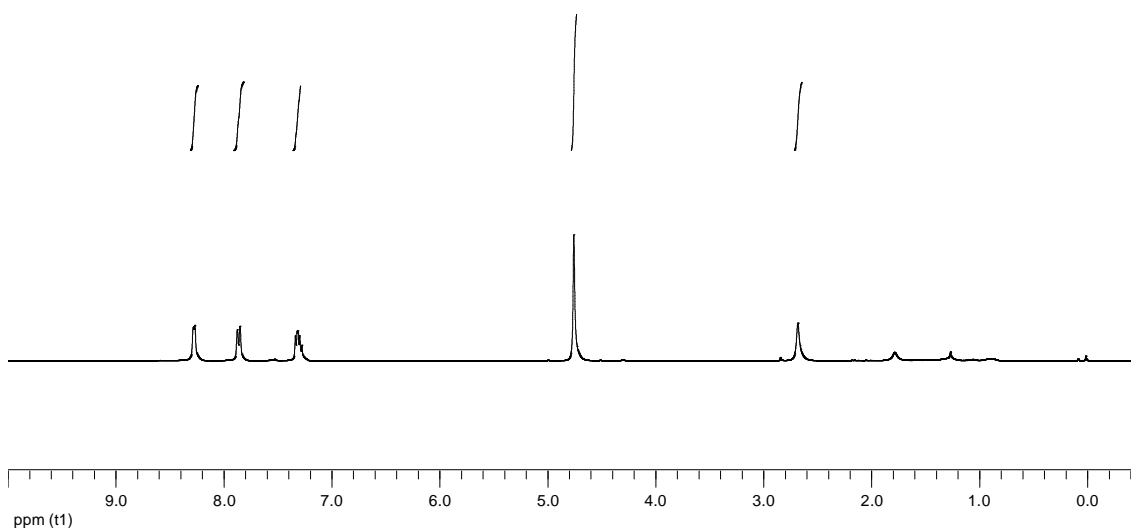


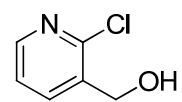
213



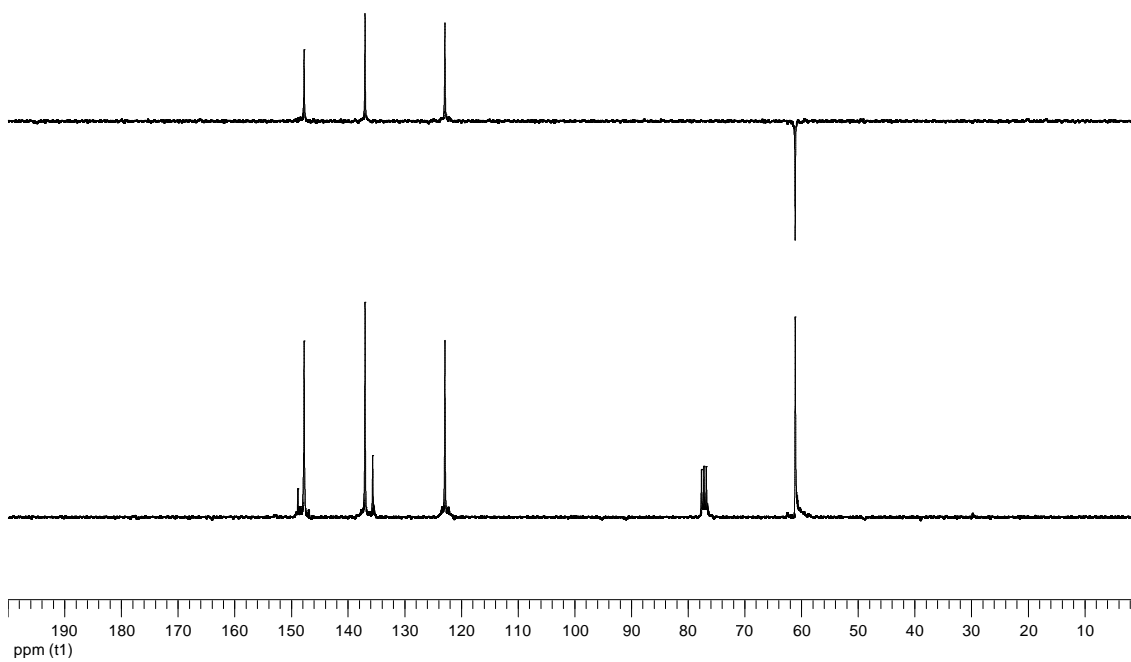
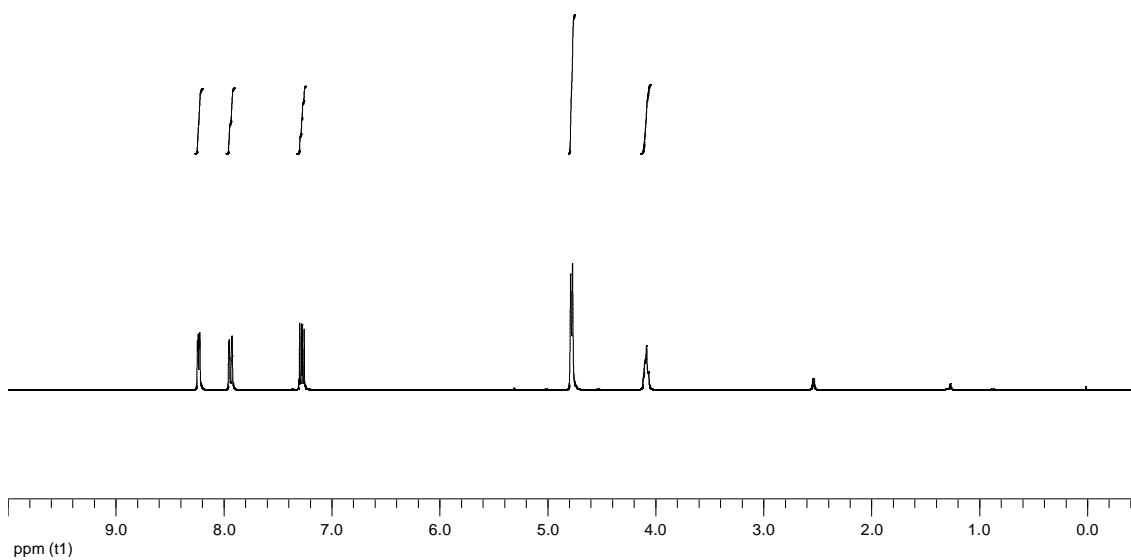


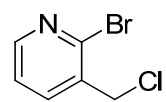
214



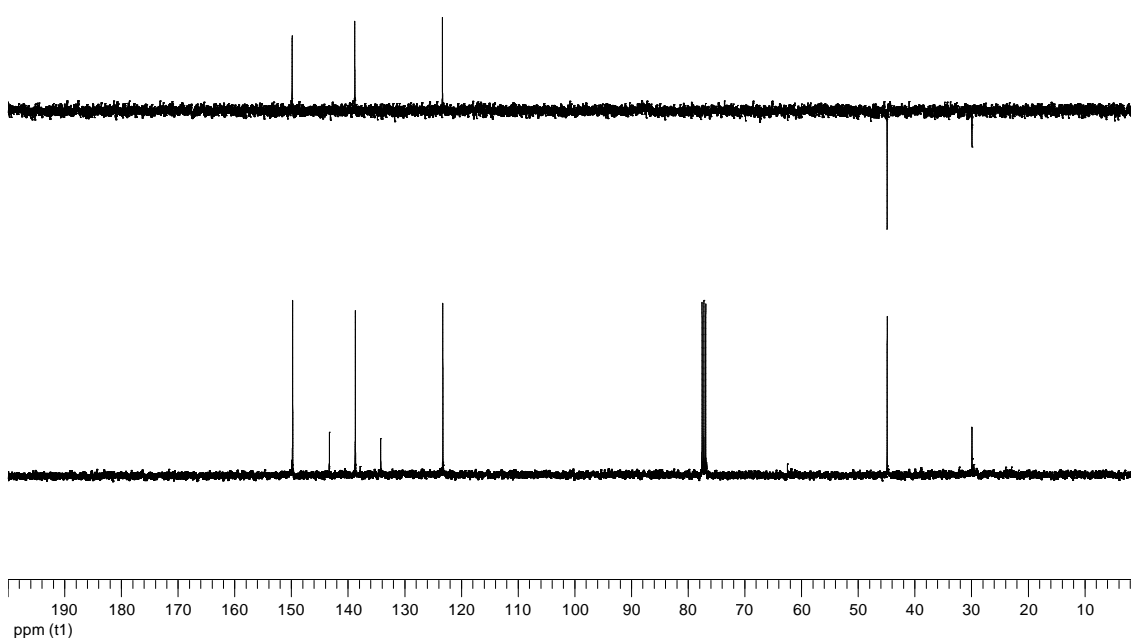
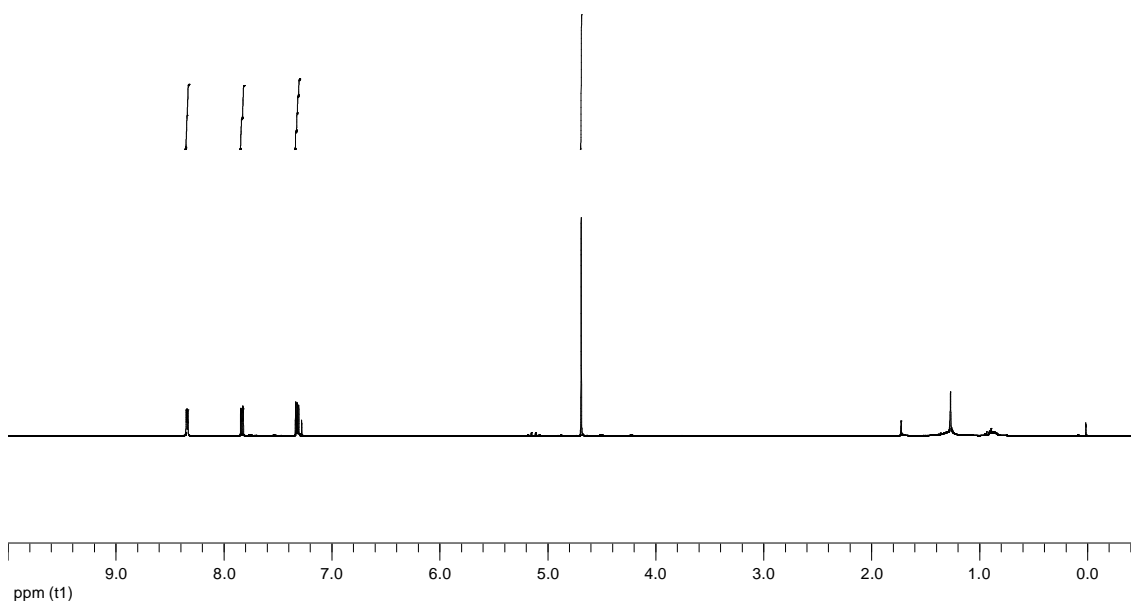


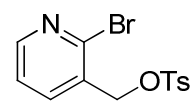
216



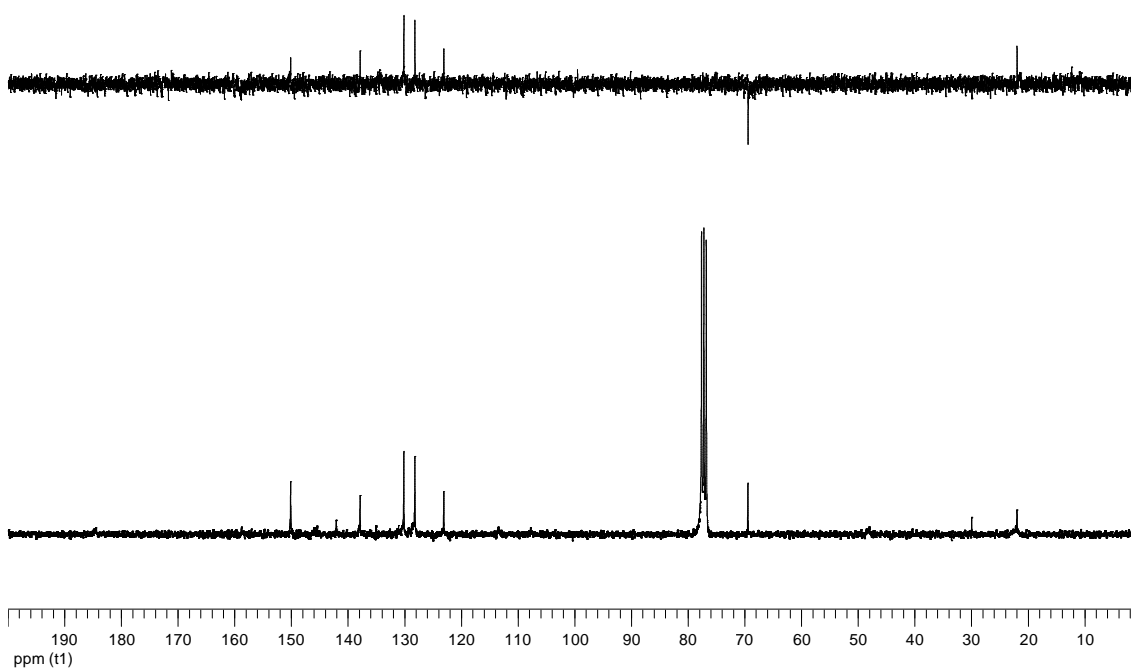
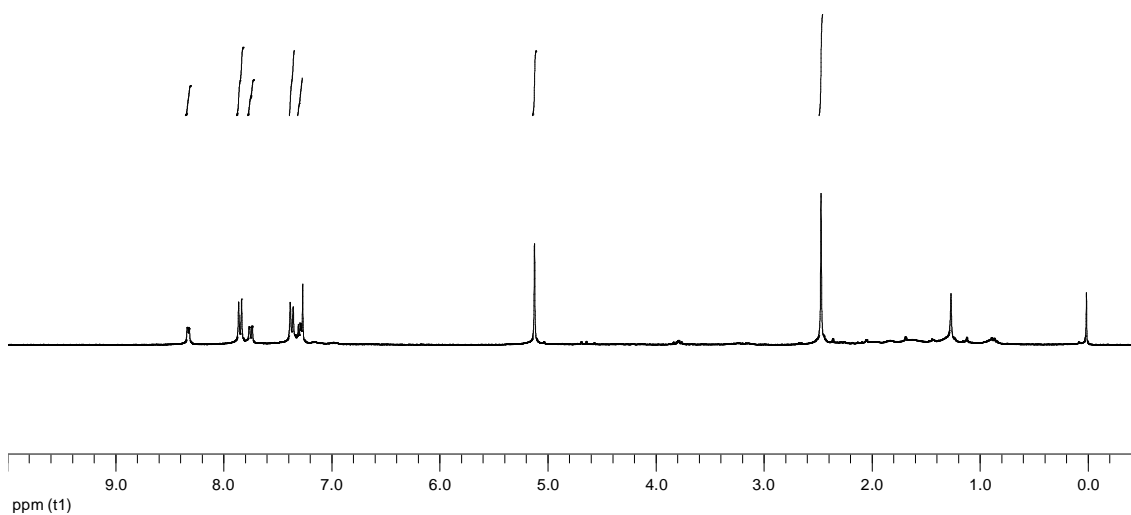


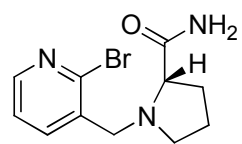
218



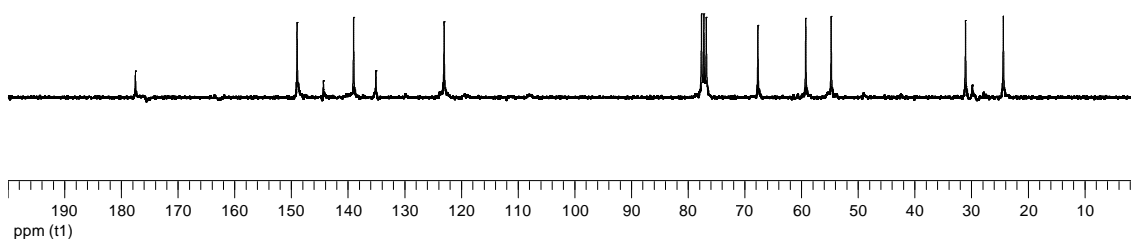
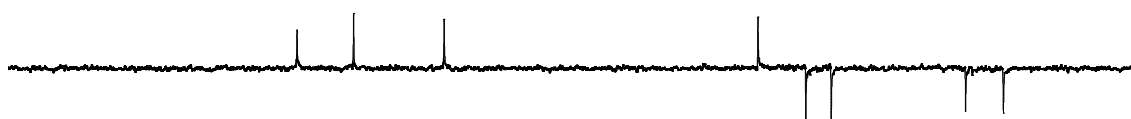
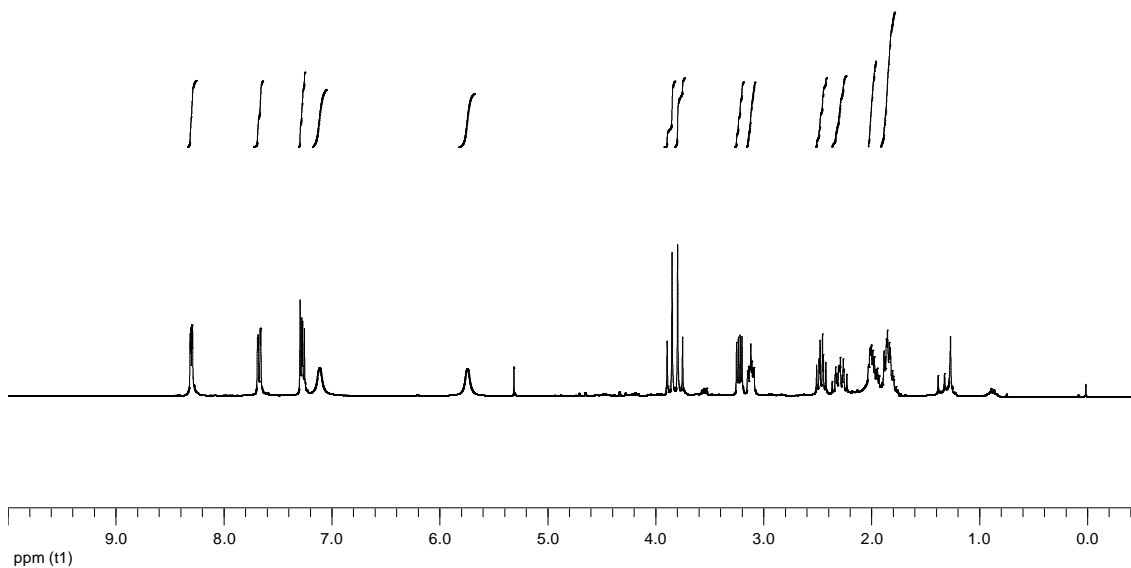


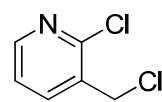
217



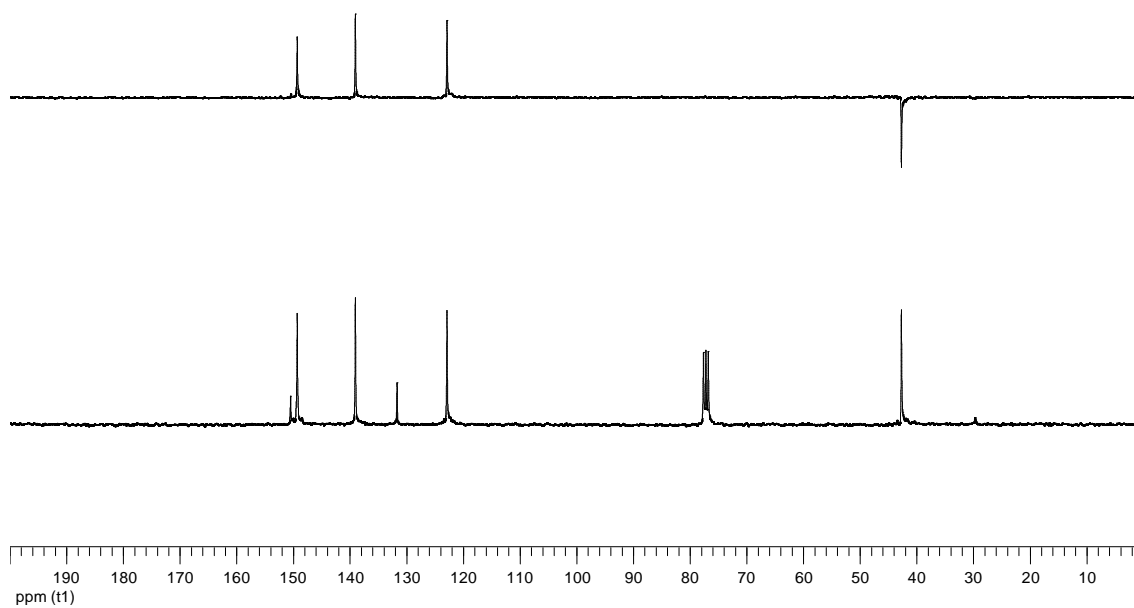
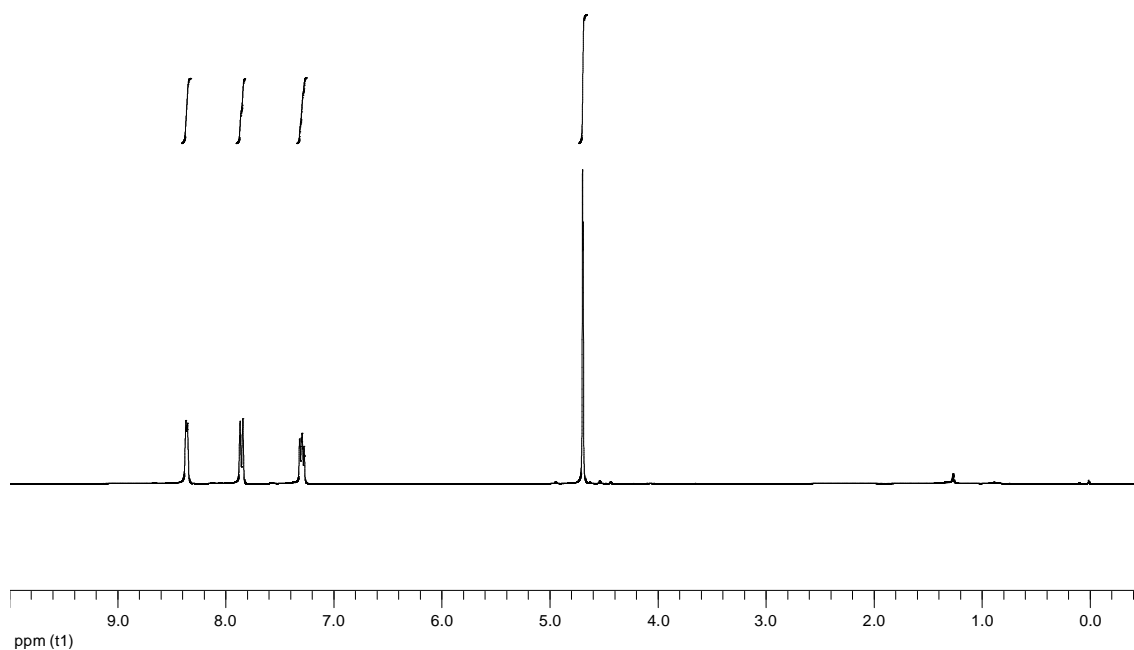


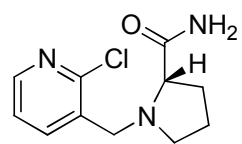
219



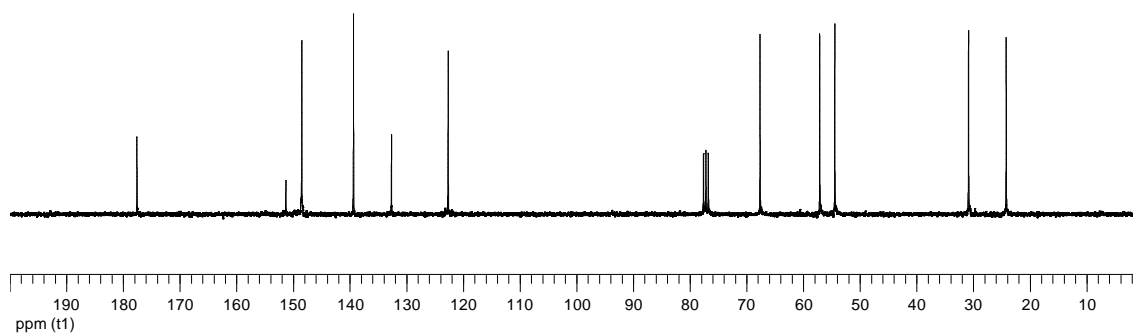
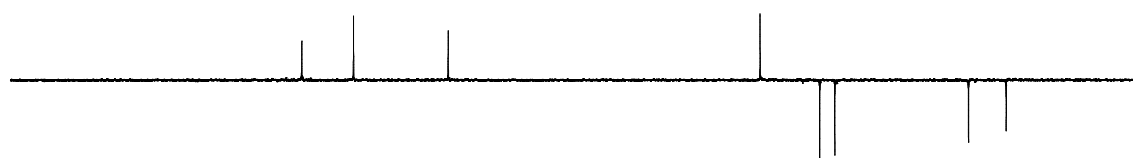
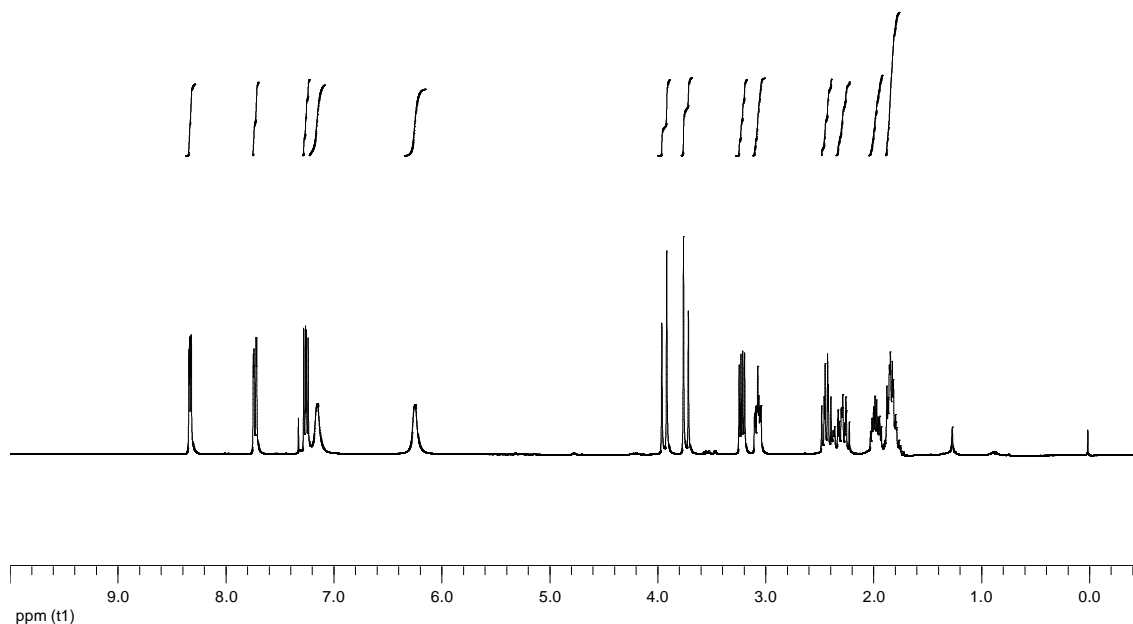


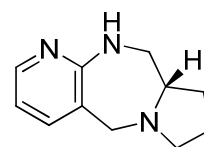
220



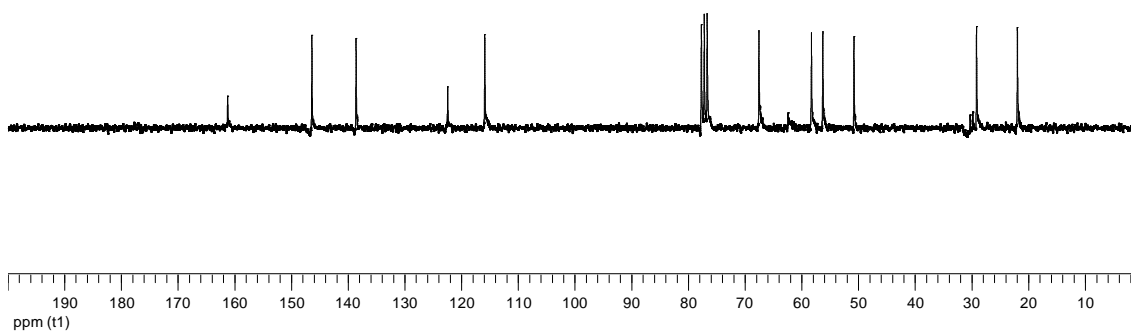
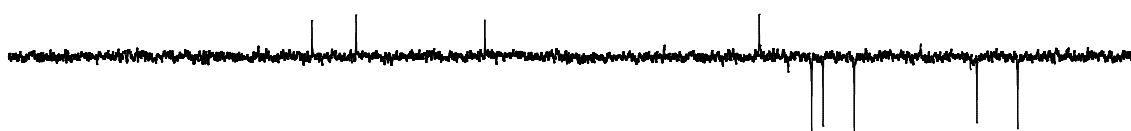
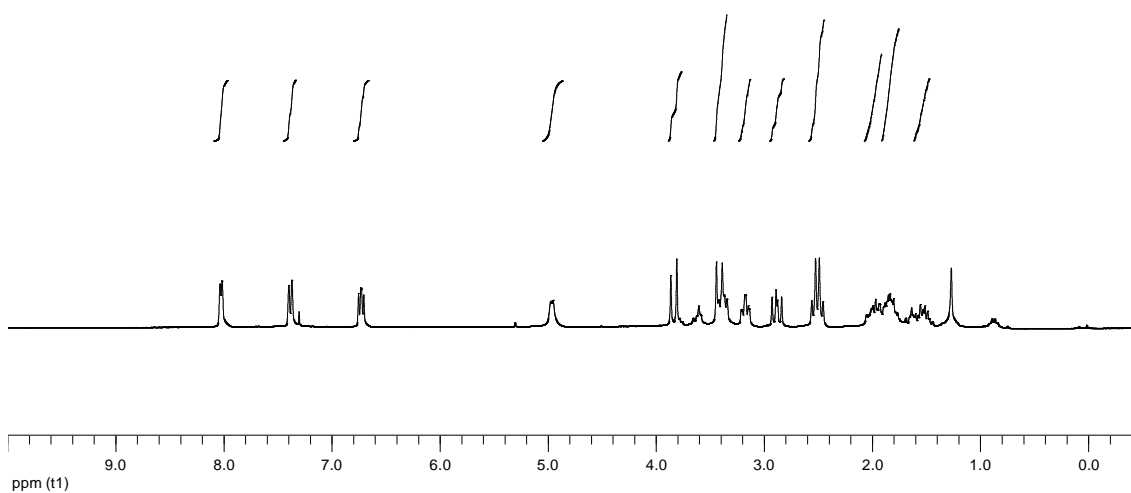


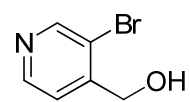
221



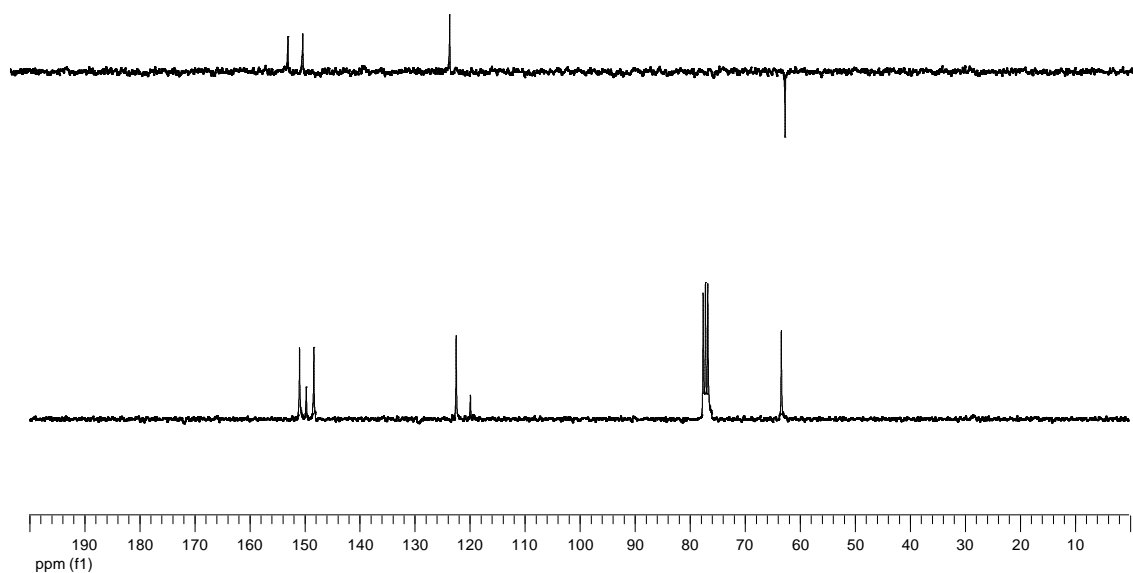
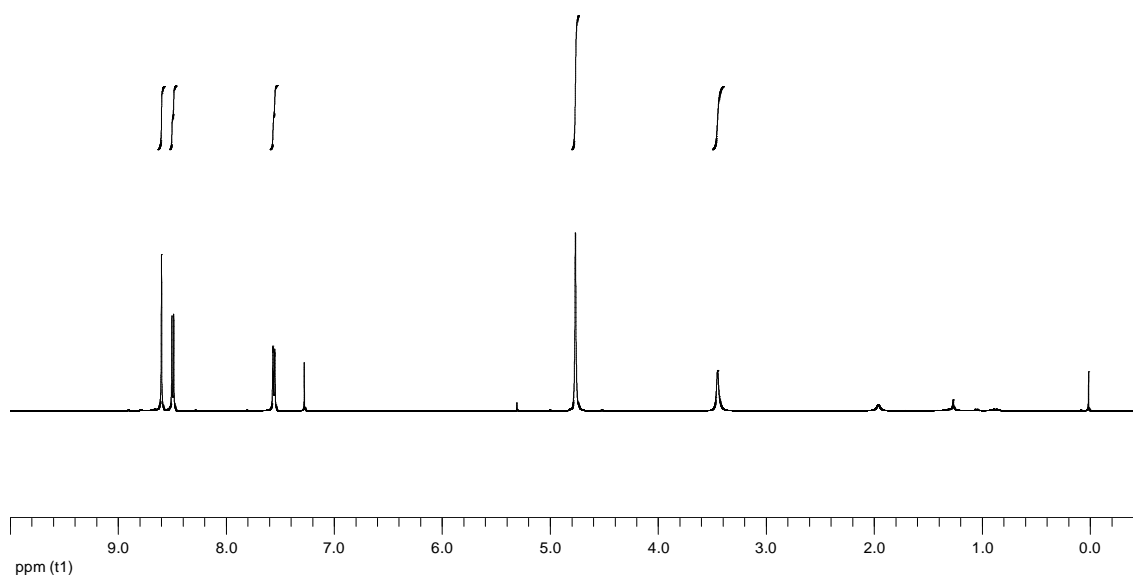


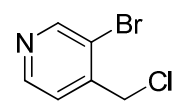
222



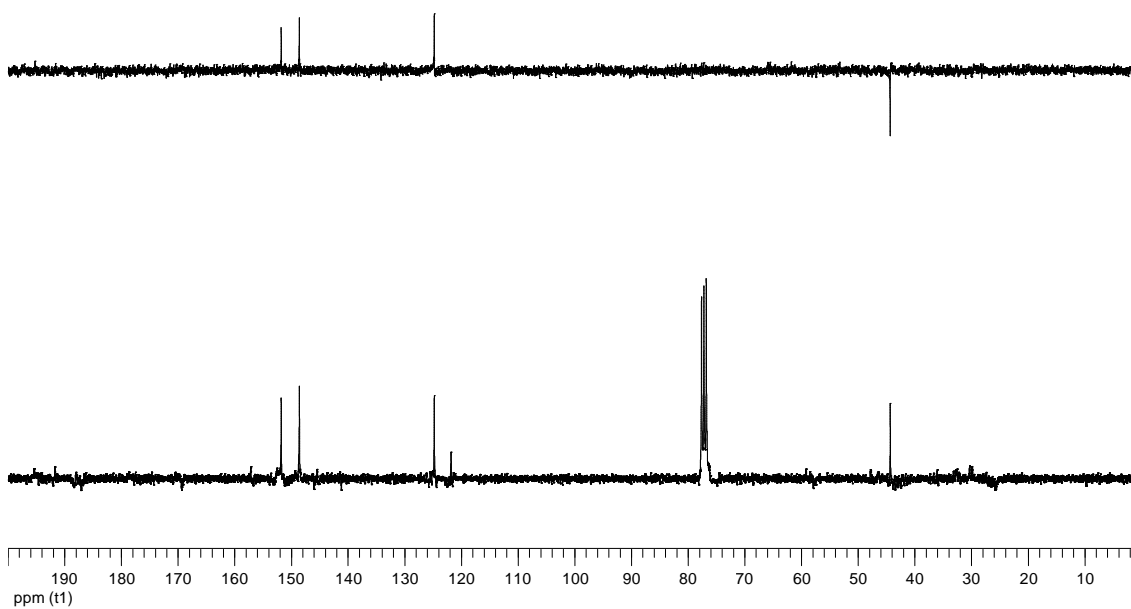
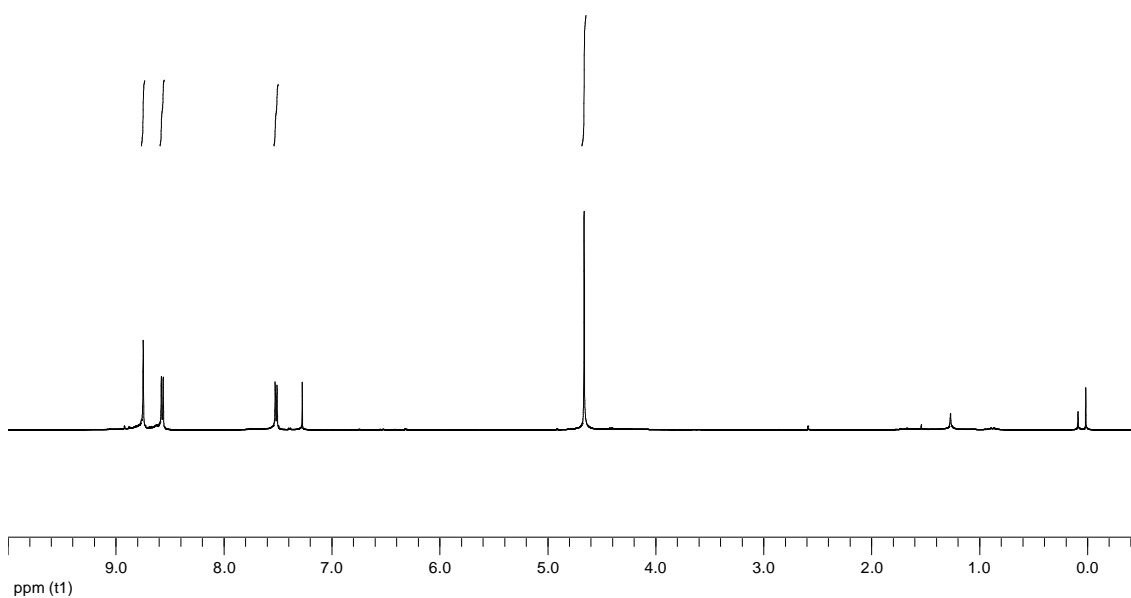


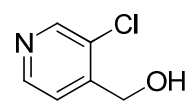
226



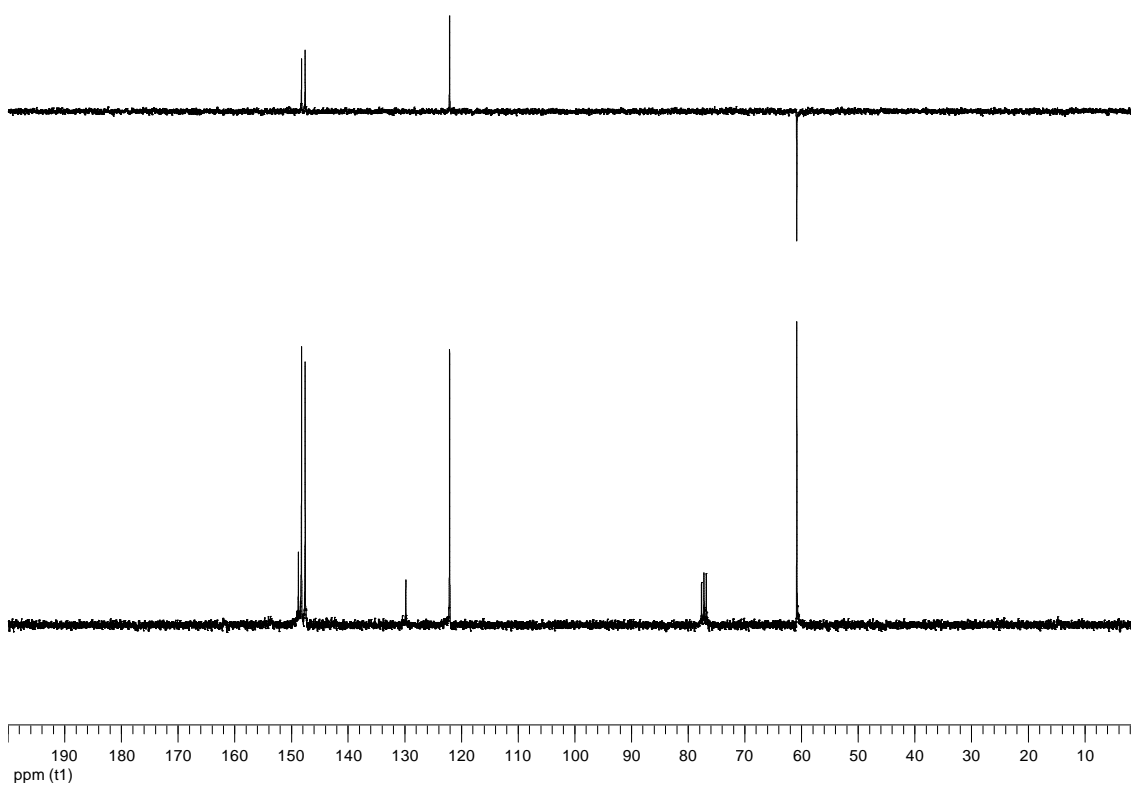
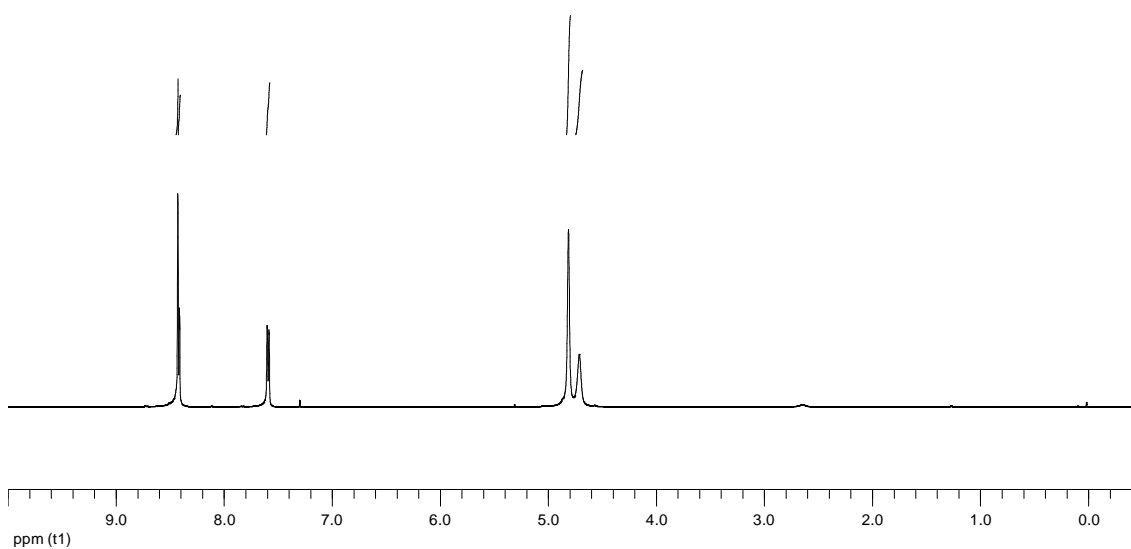


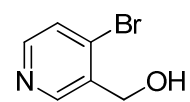
230



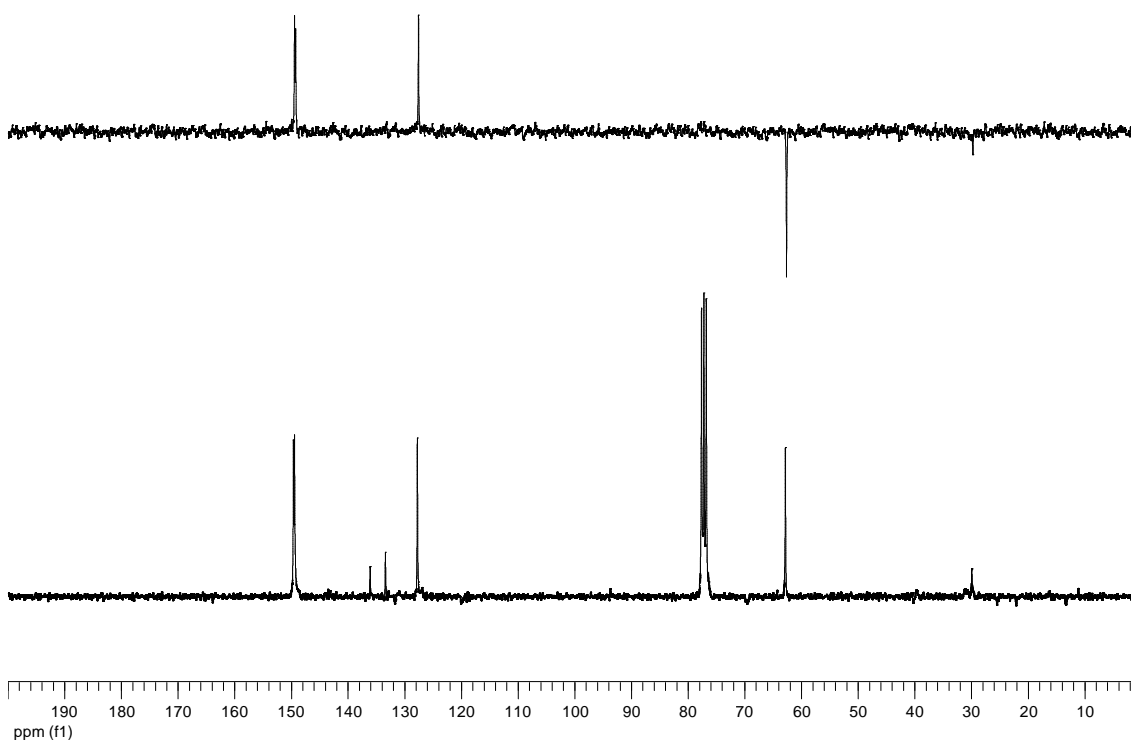
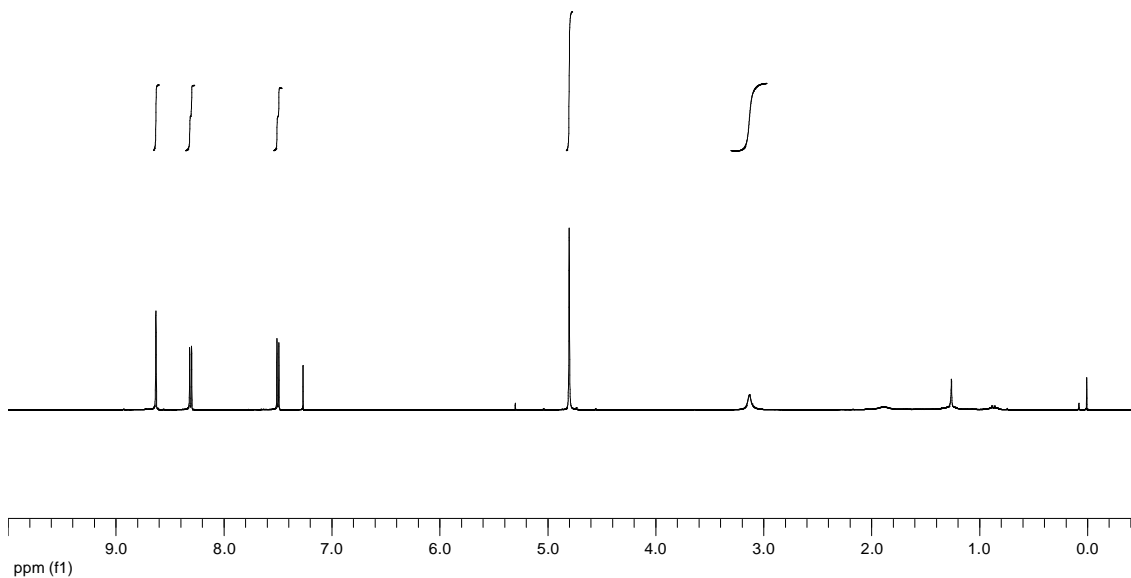


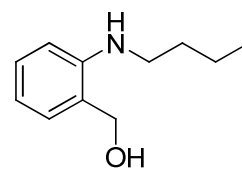
229



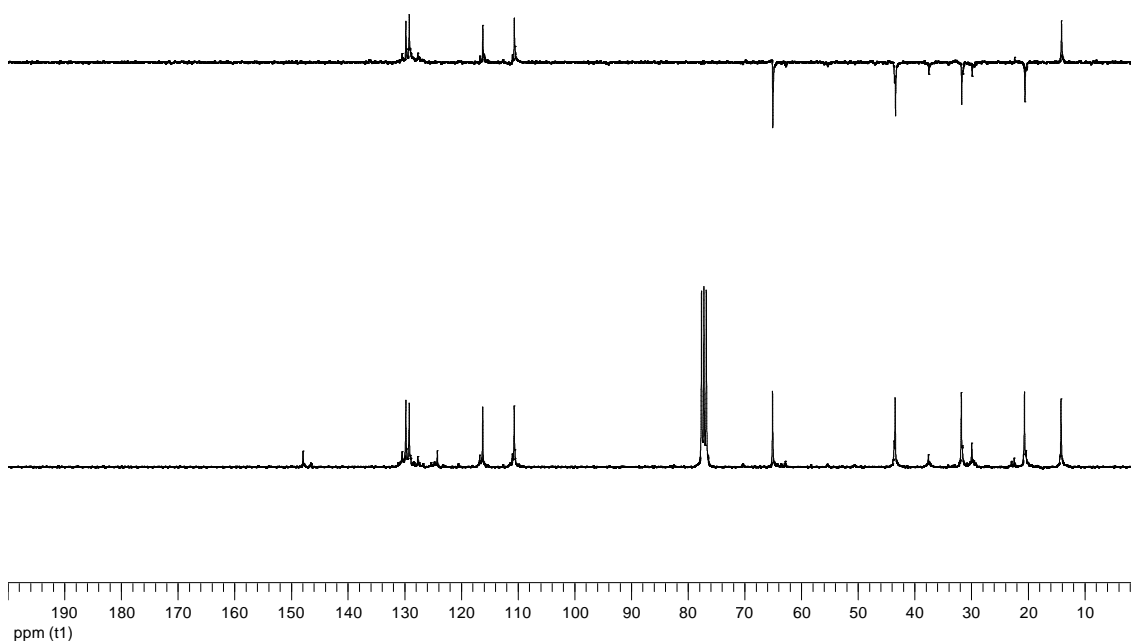
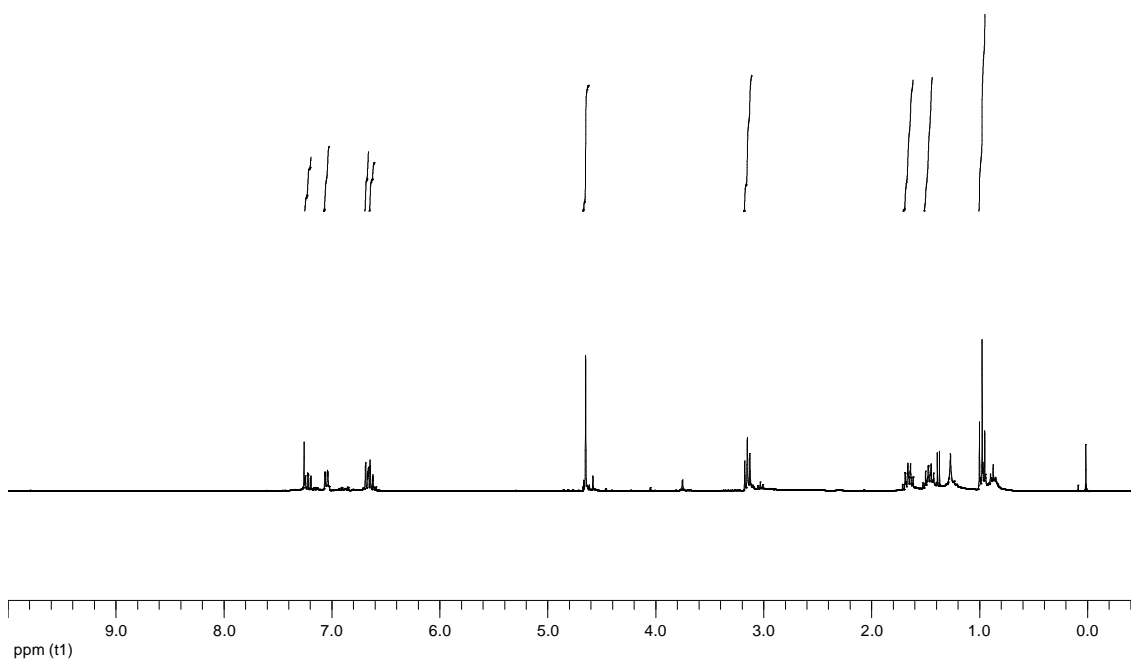


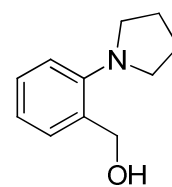
238

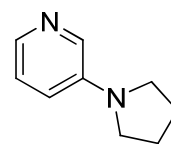




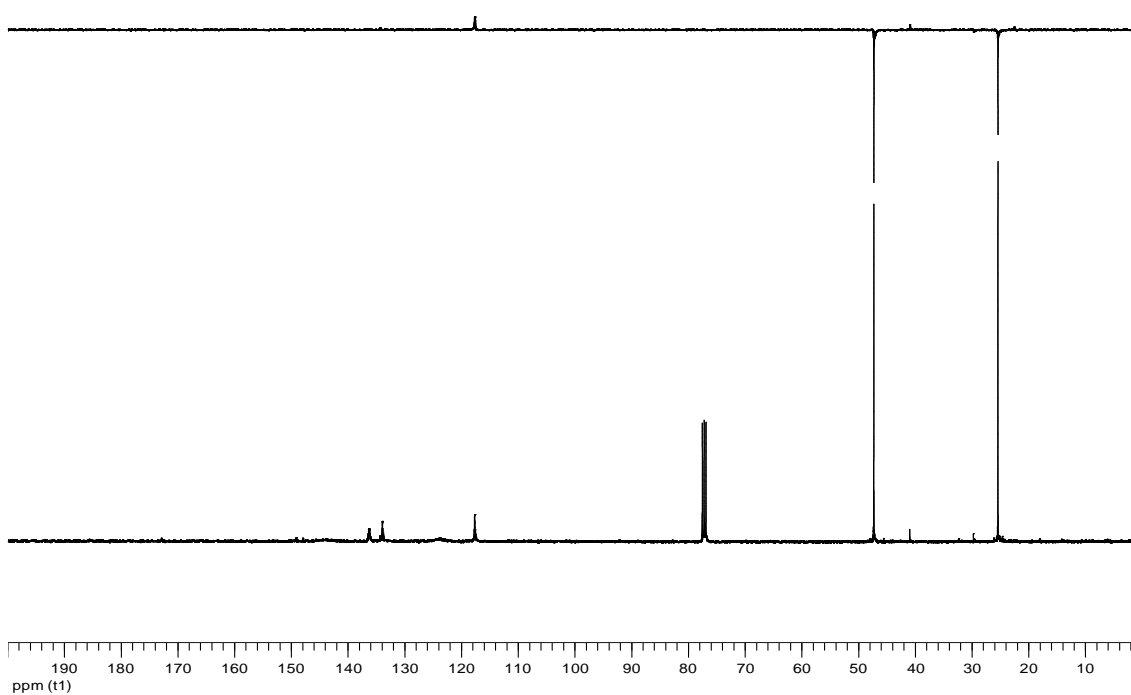
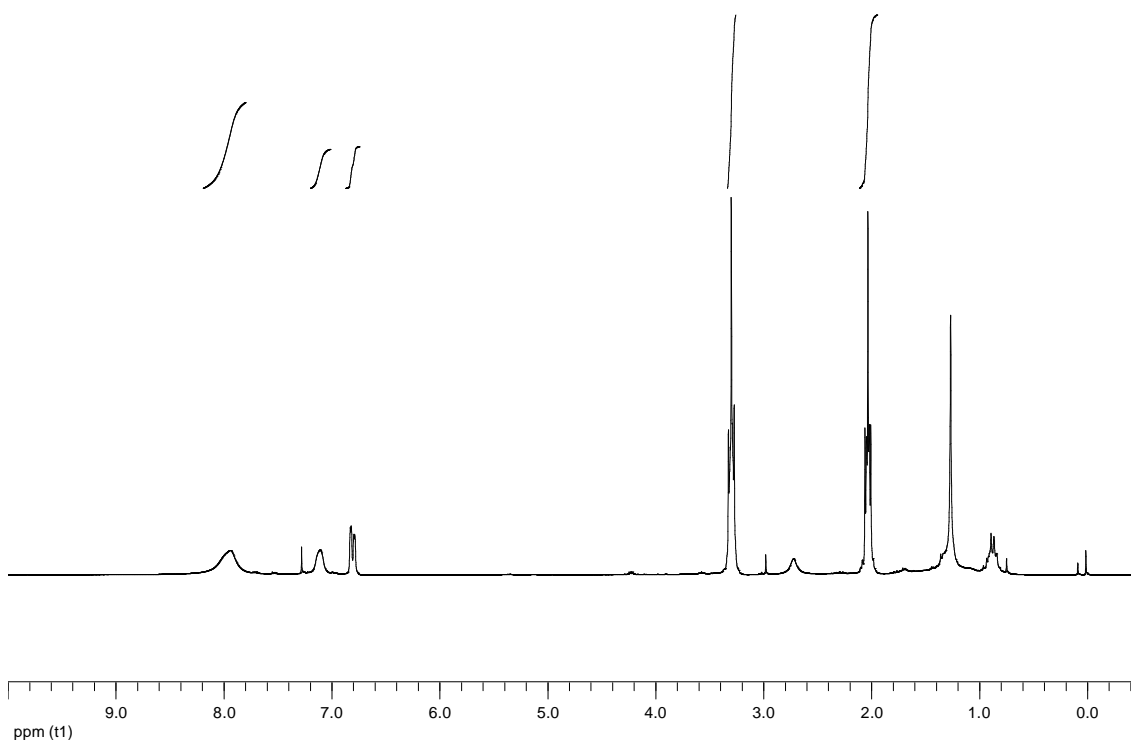
239

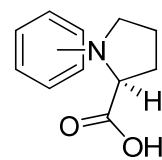




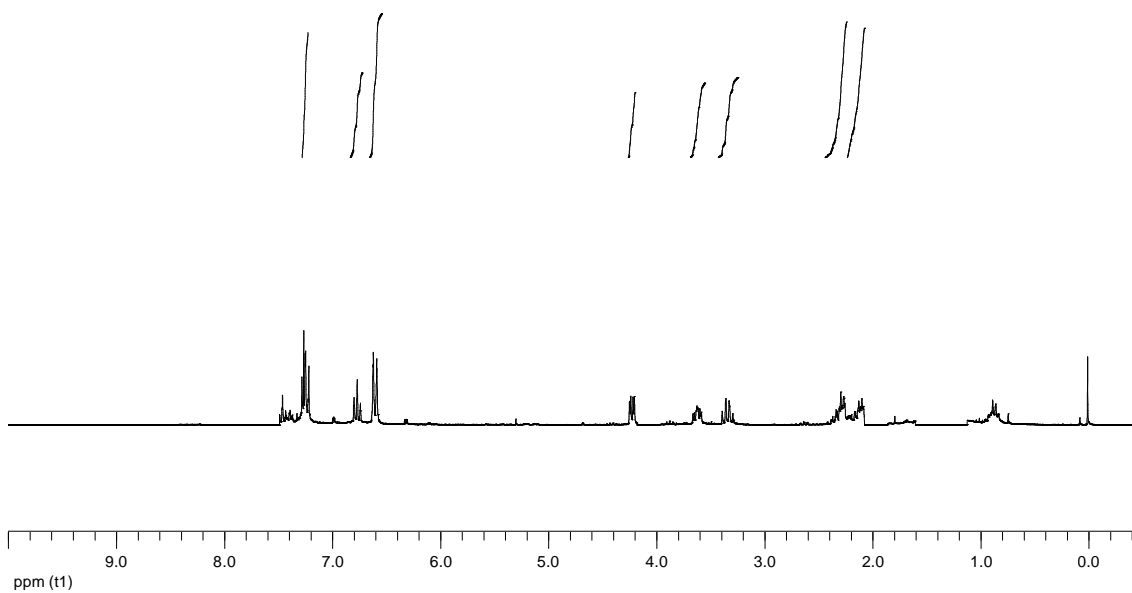


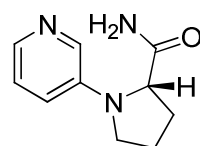
244



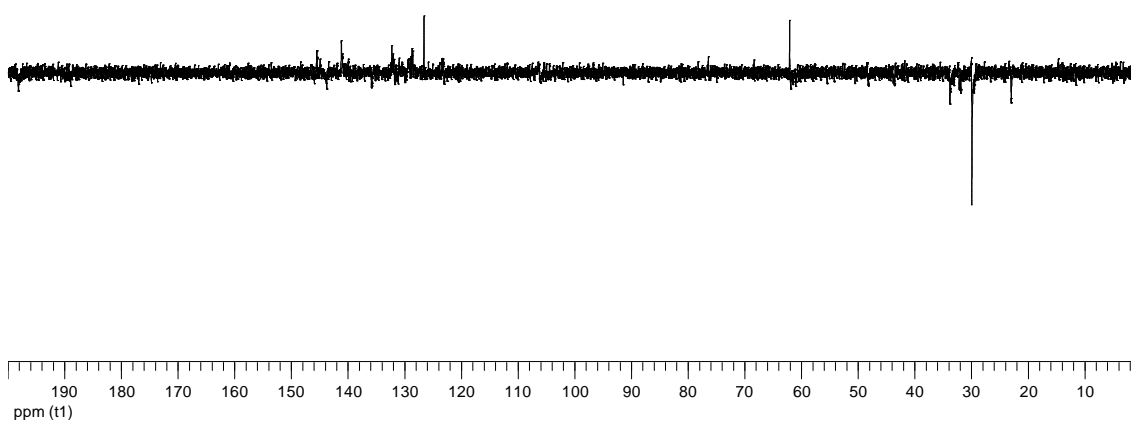
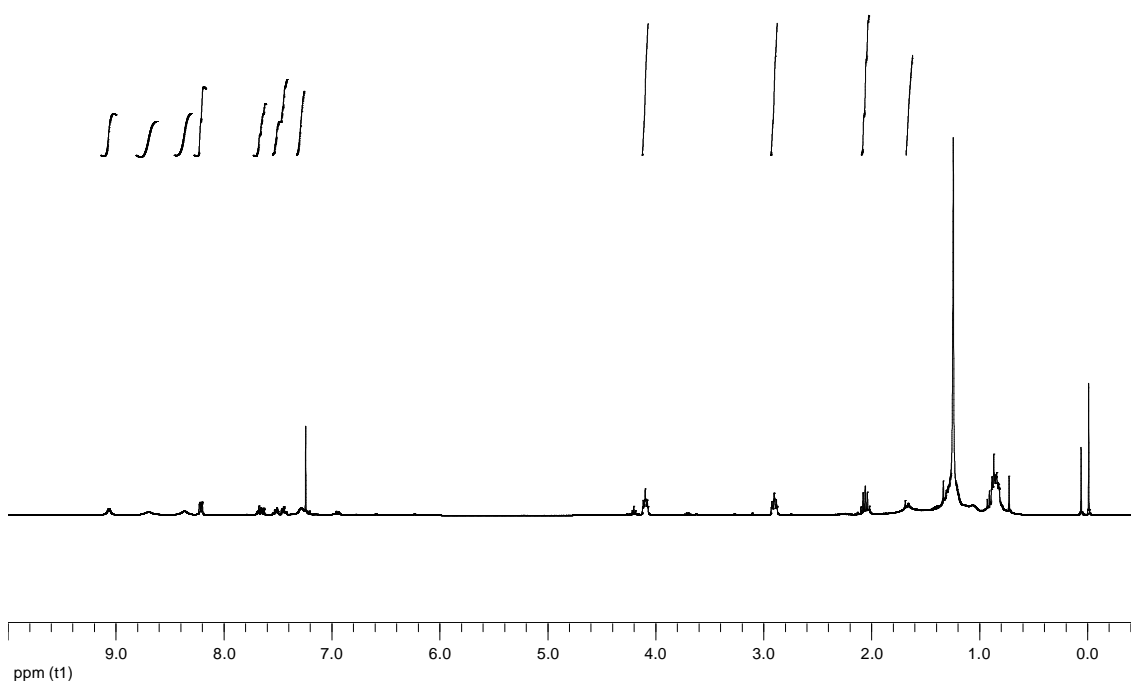


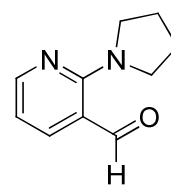
245



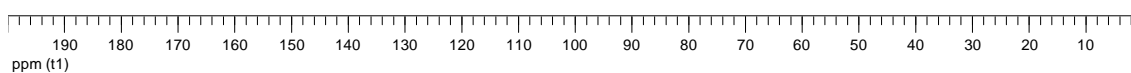
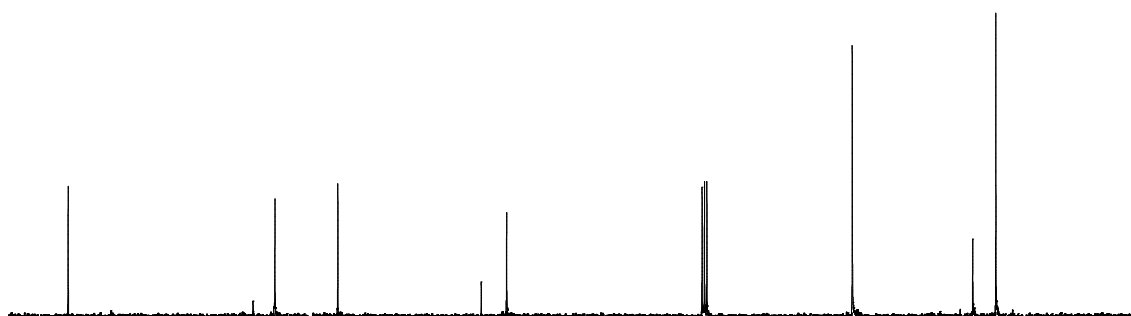
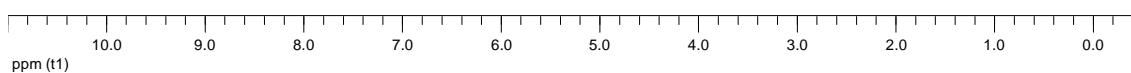
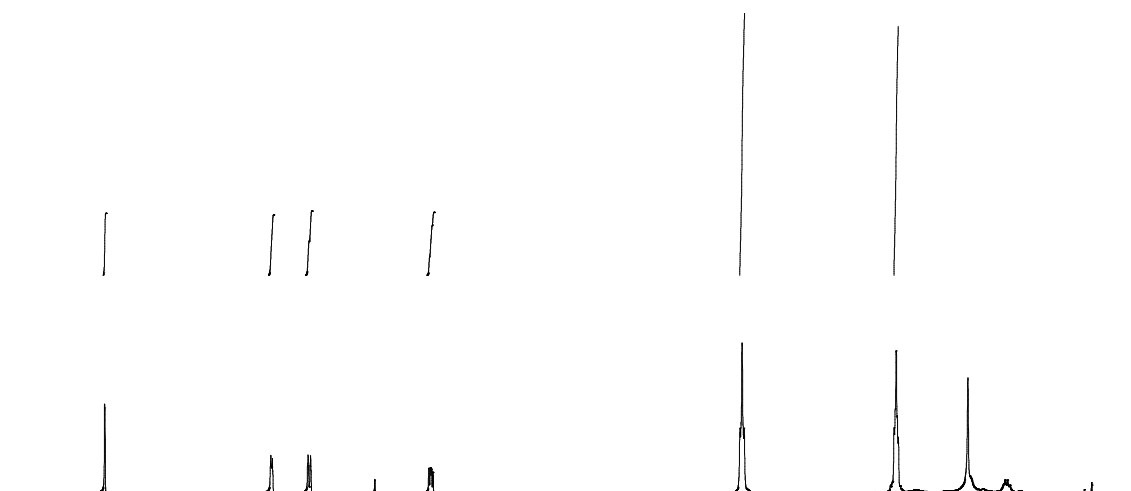


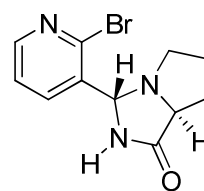
246



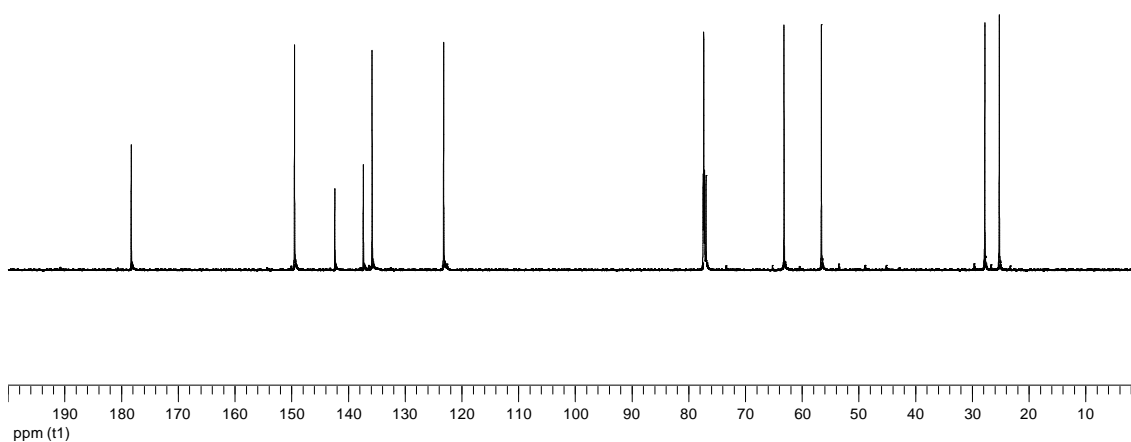
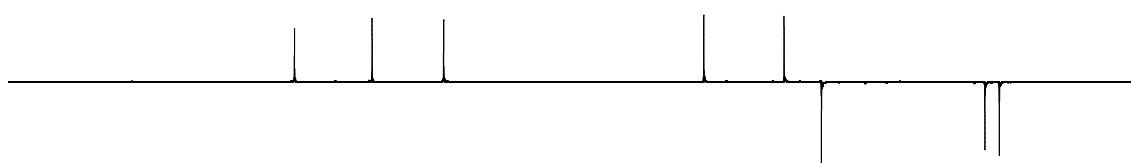
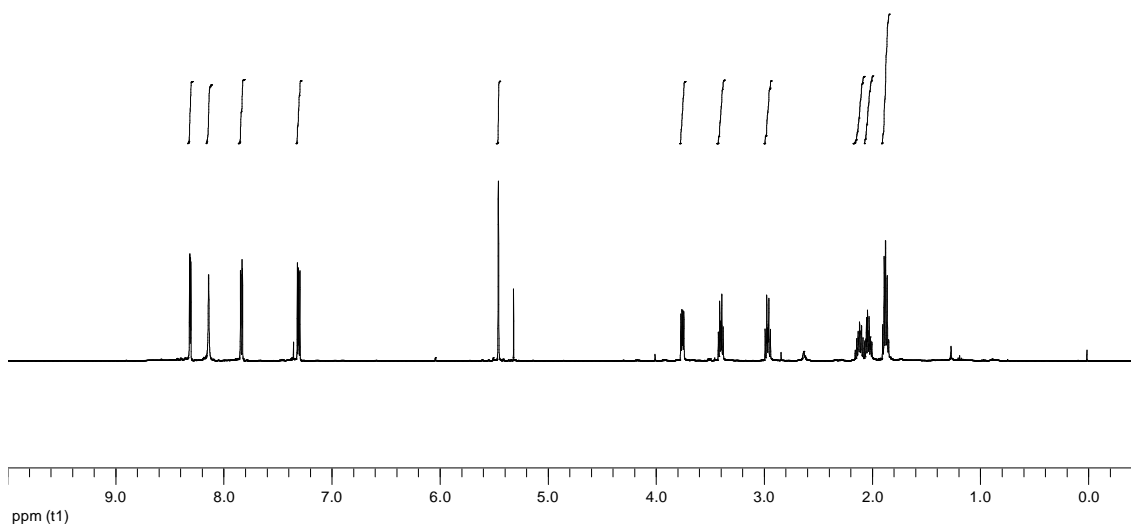


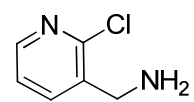
247



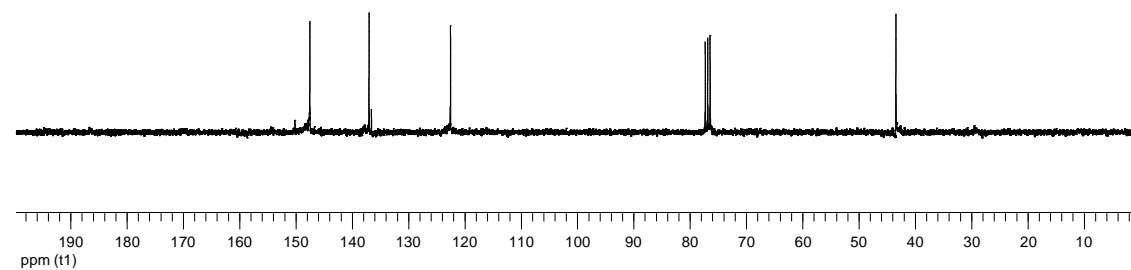
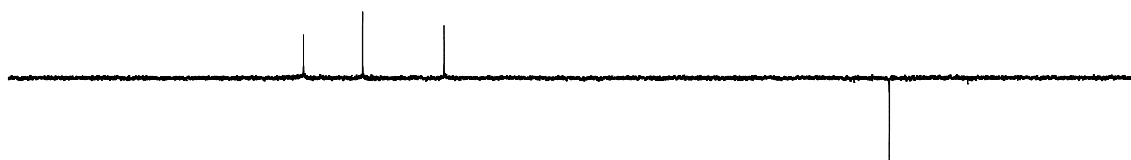
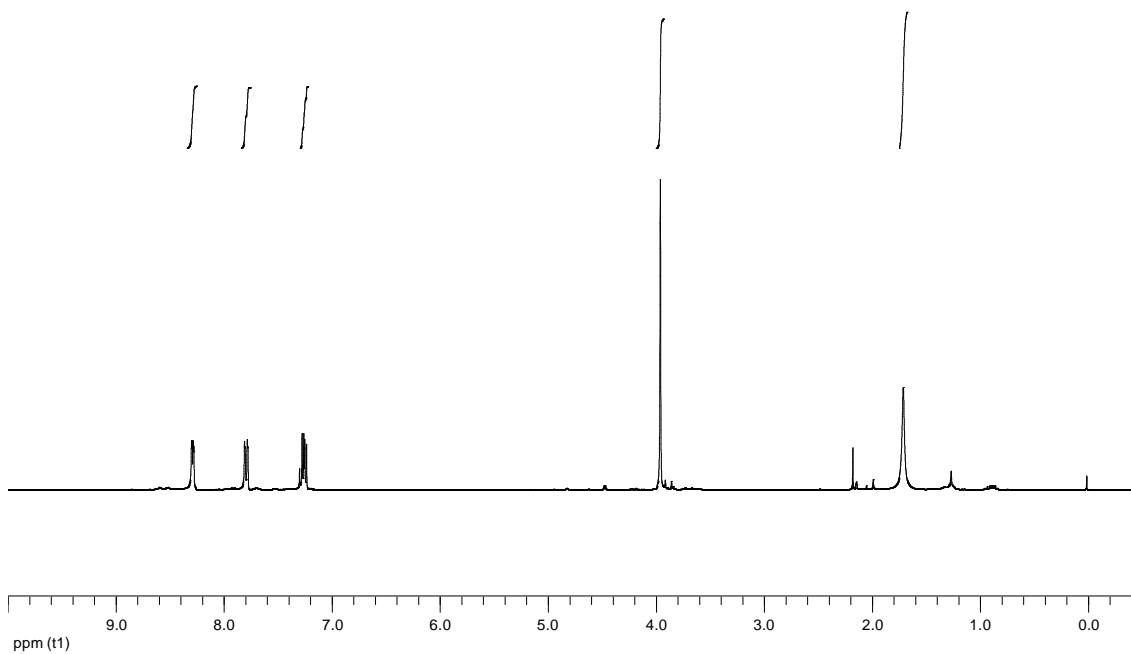


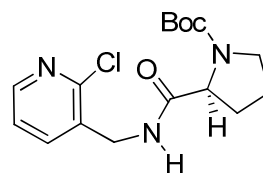
256



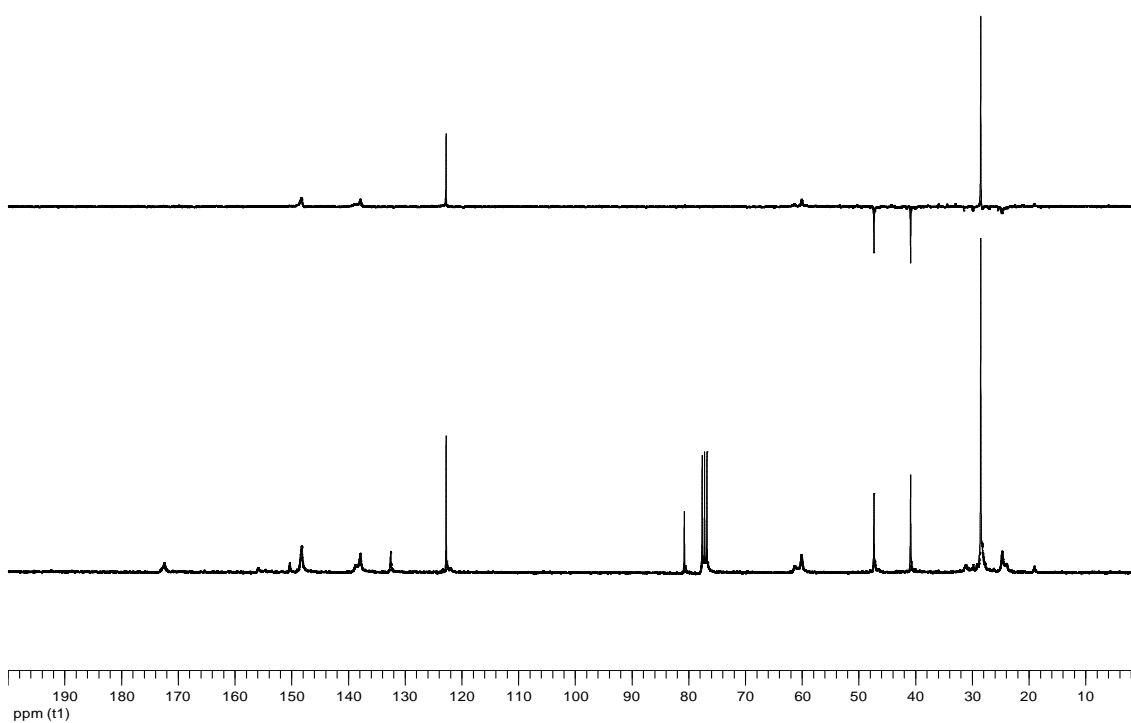
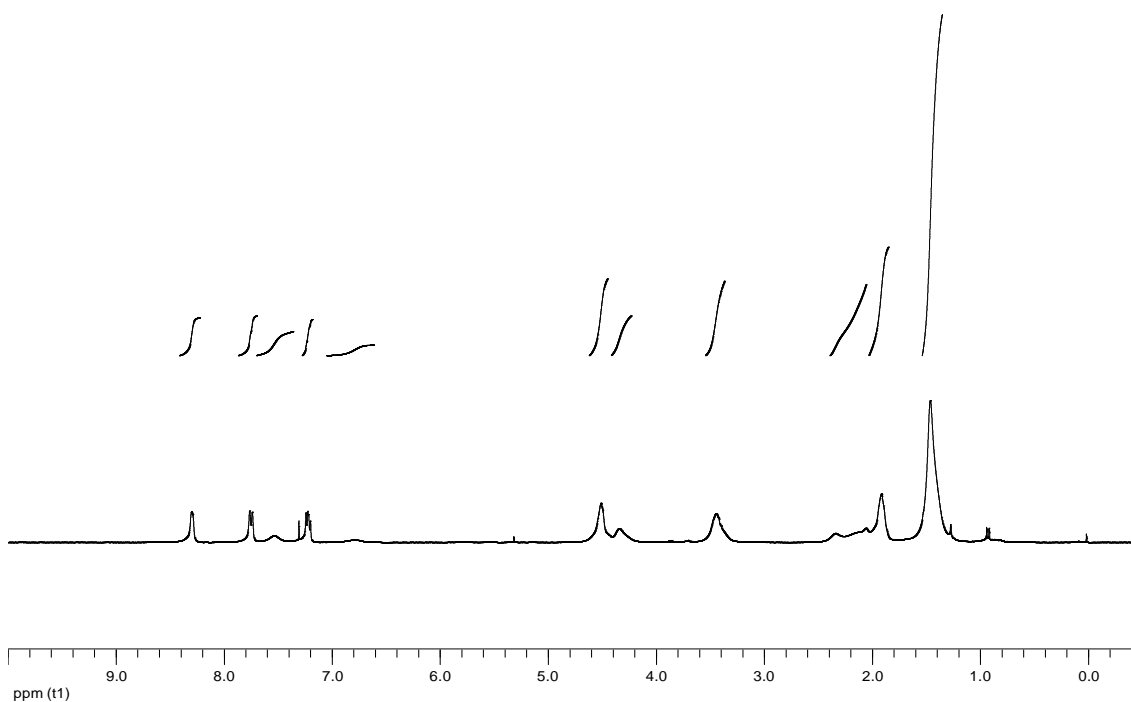


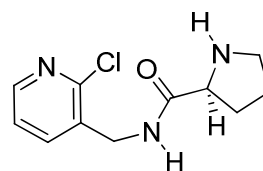
262



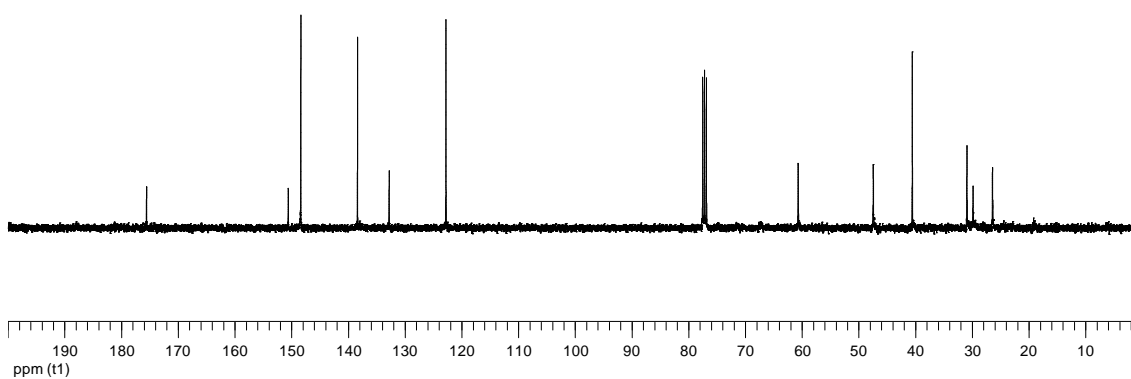
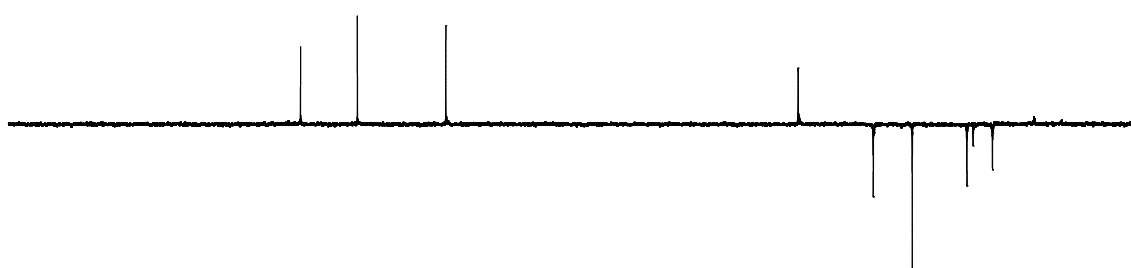
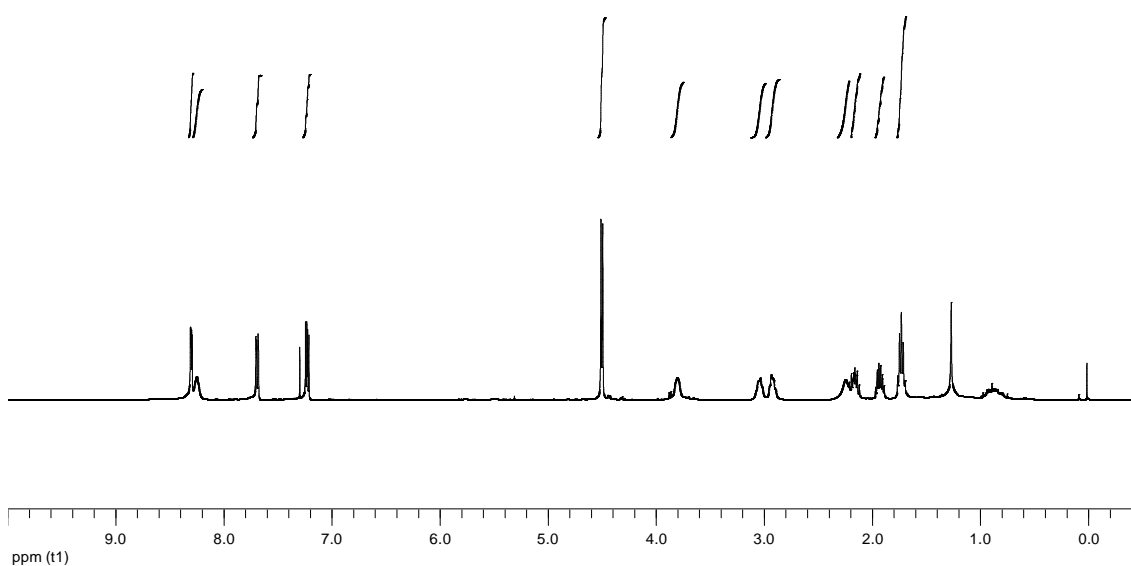


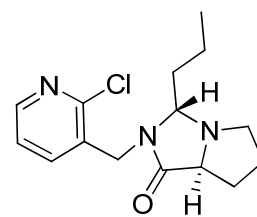
263



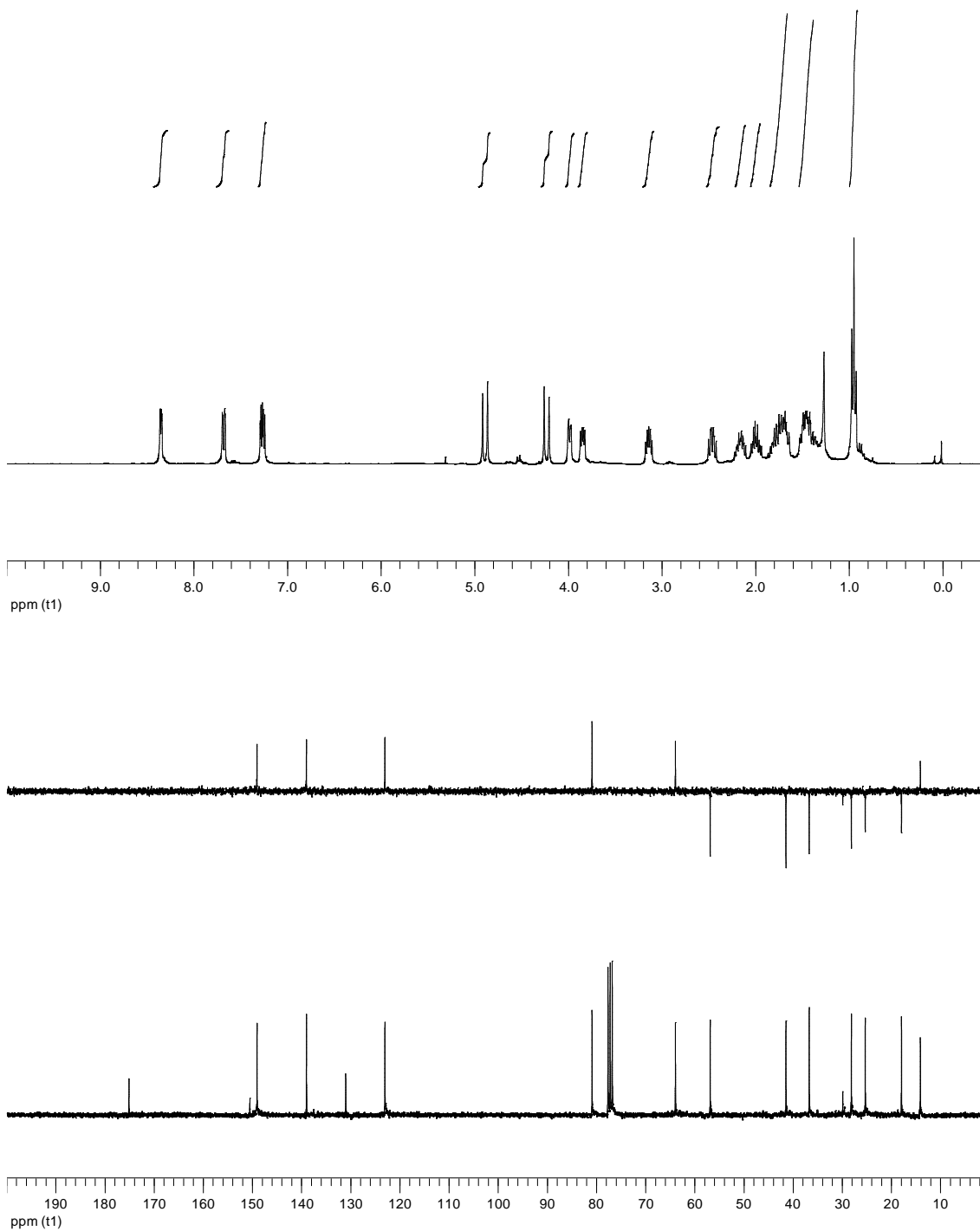


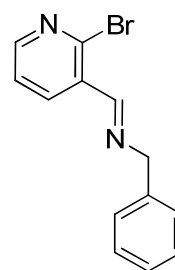
264



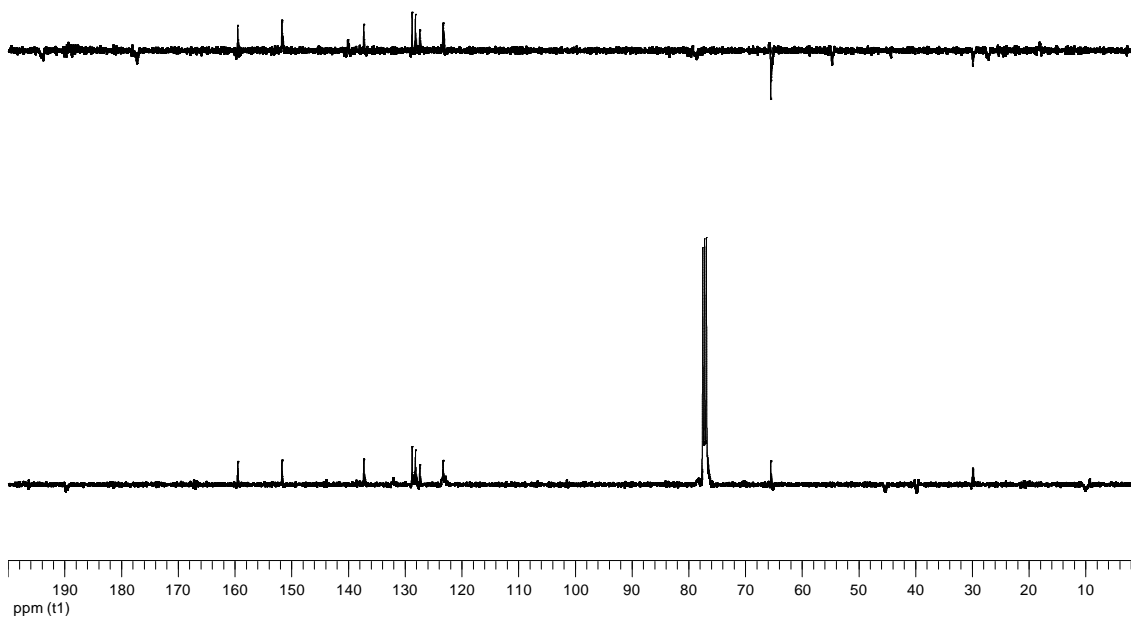
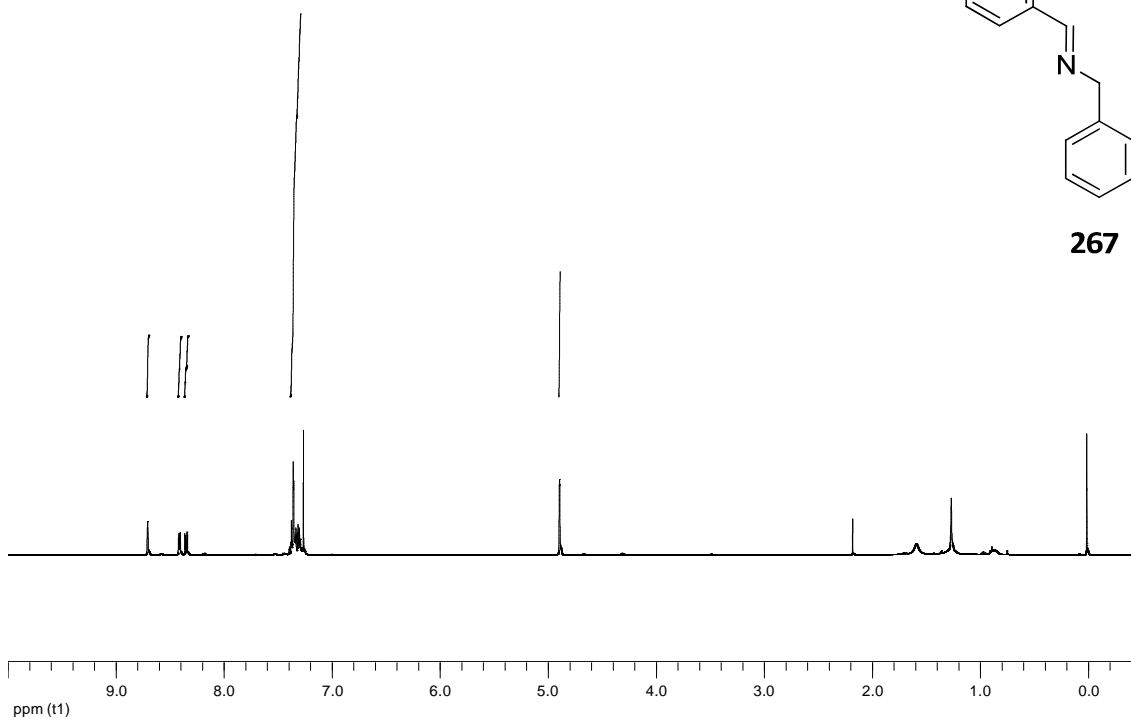


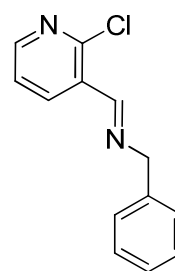
265



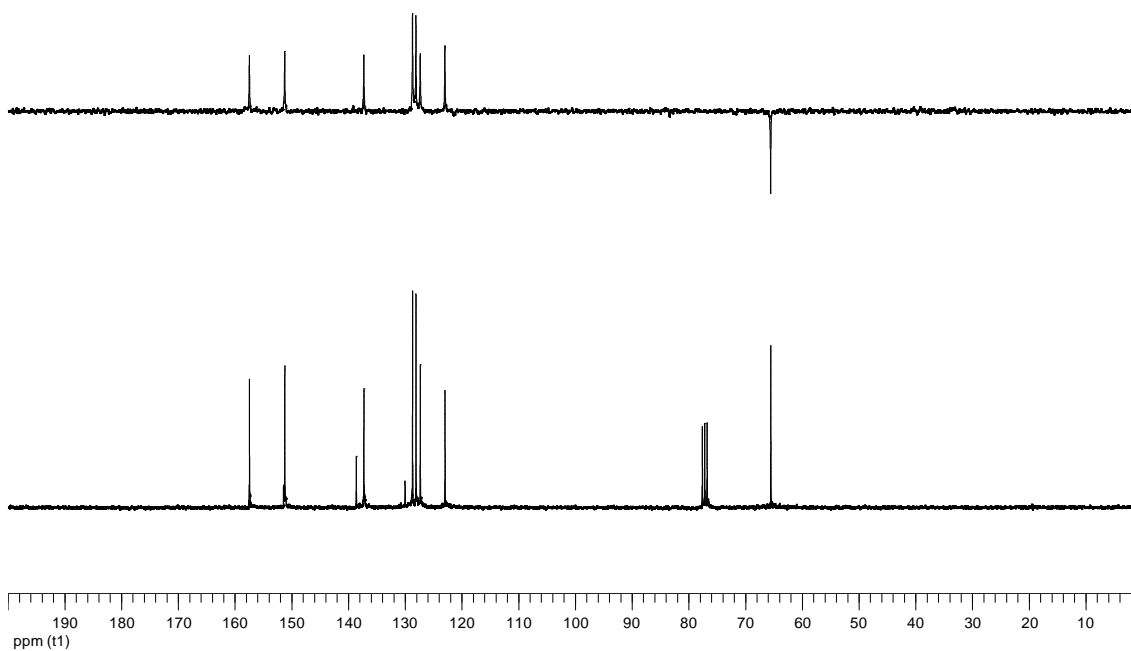
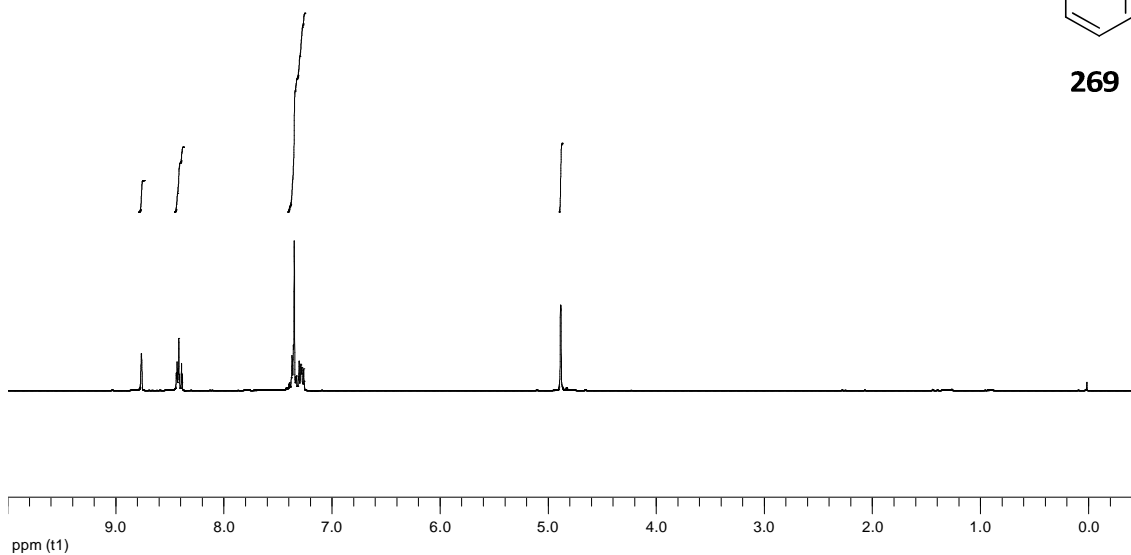


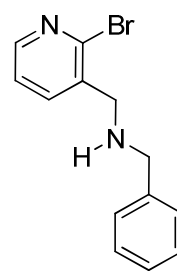
267



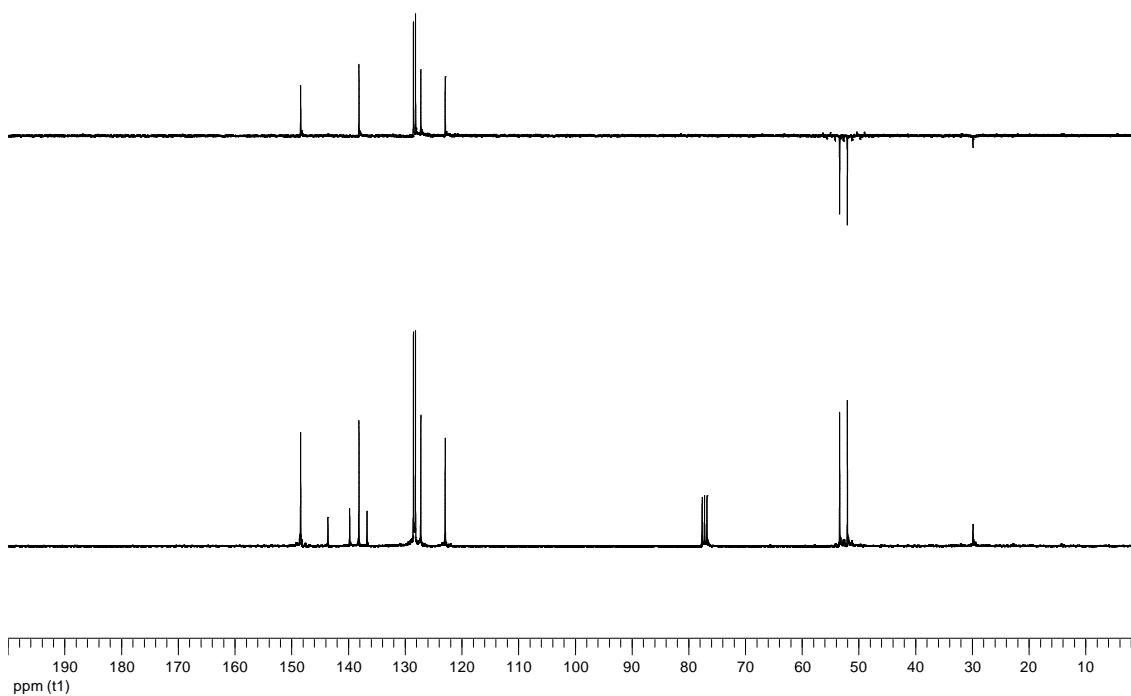
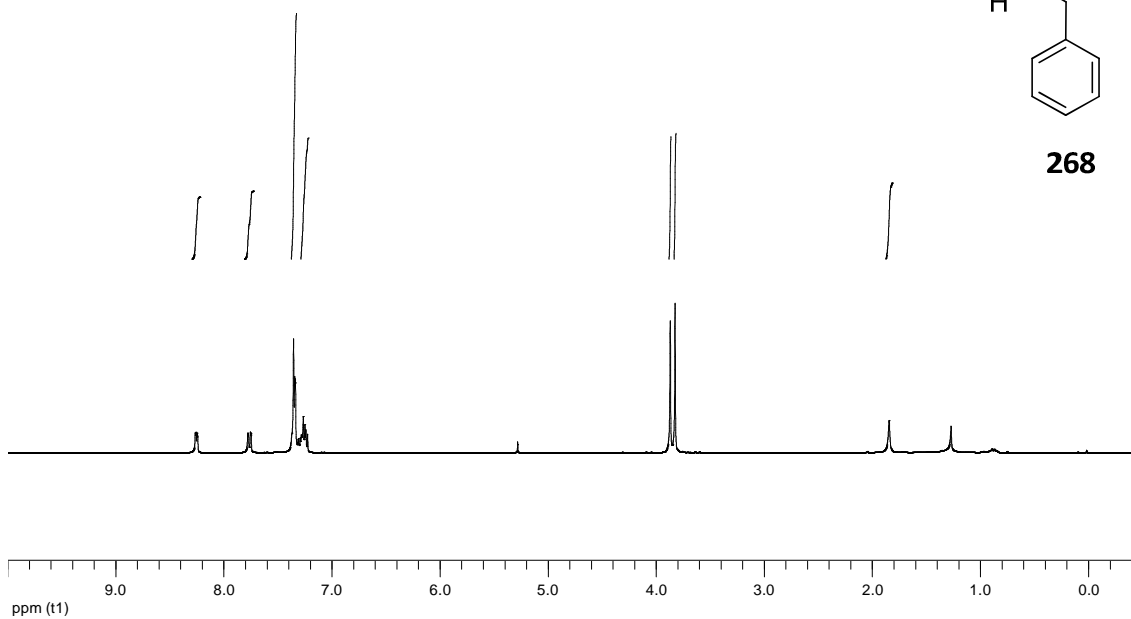


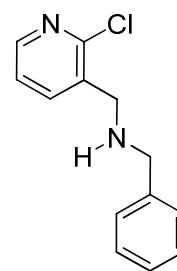
269



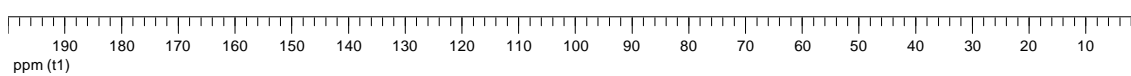
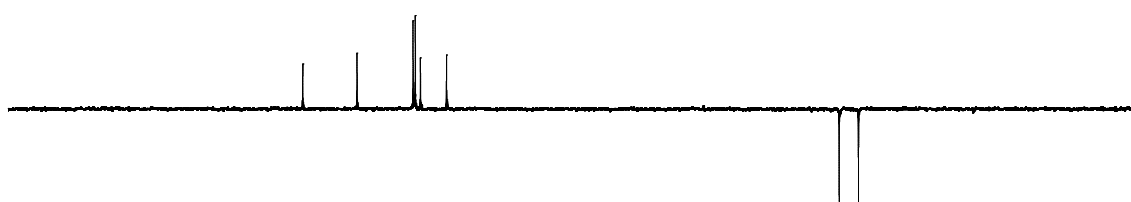
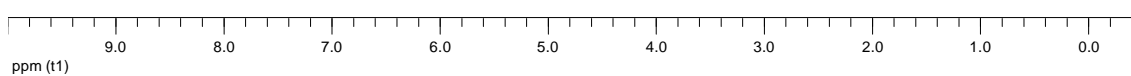
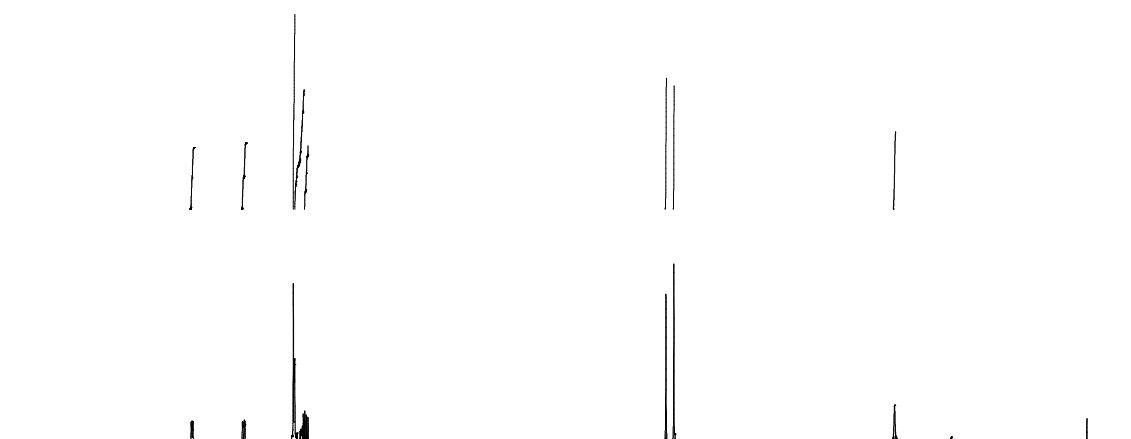


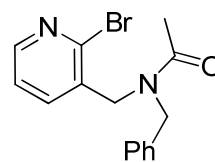
268



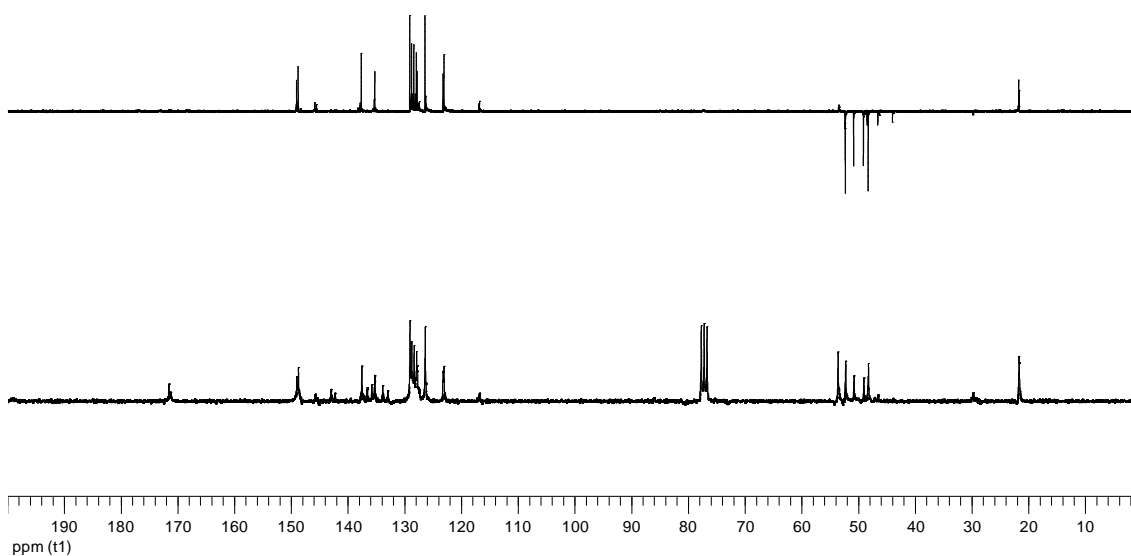
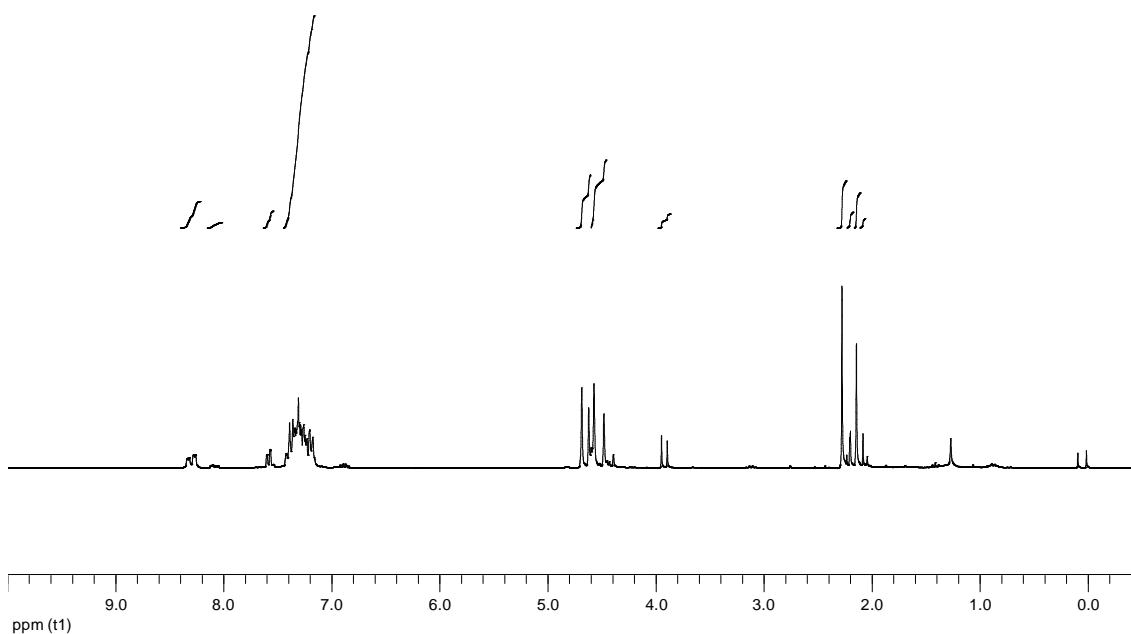


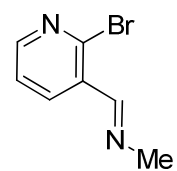
270



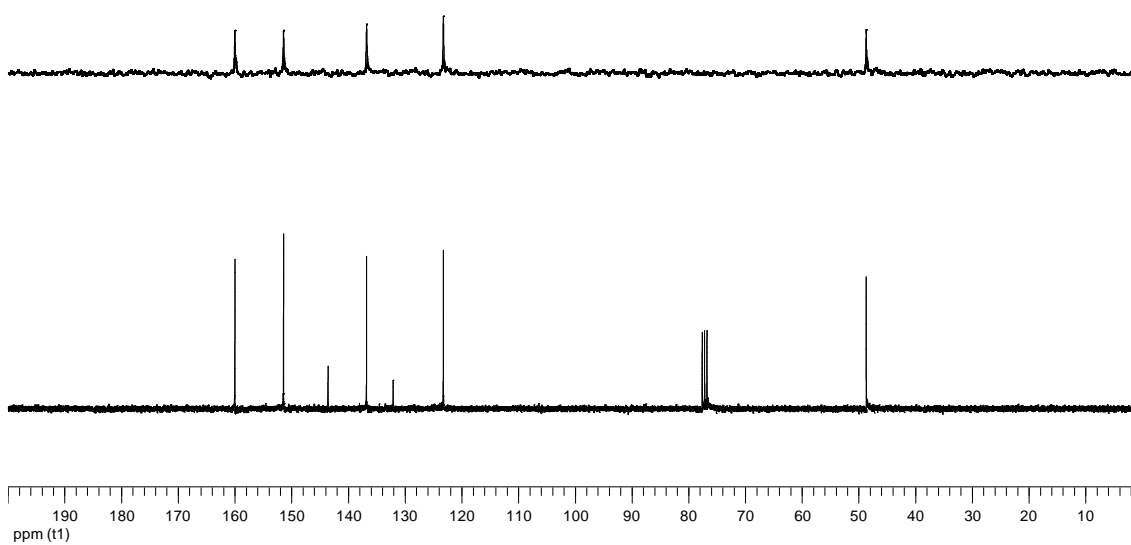
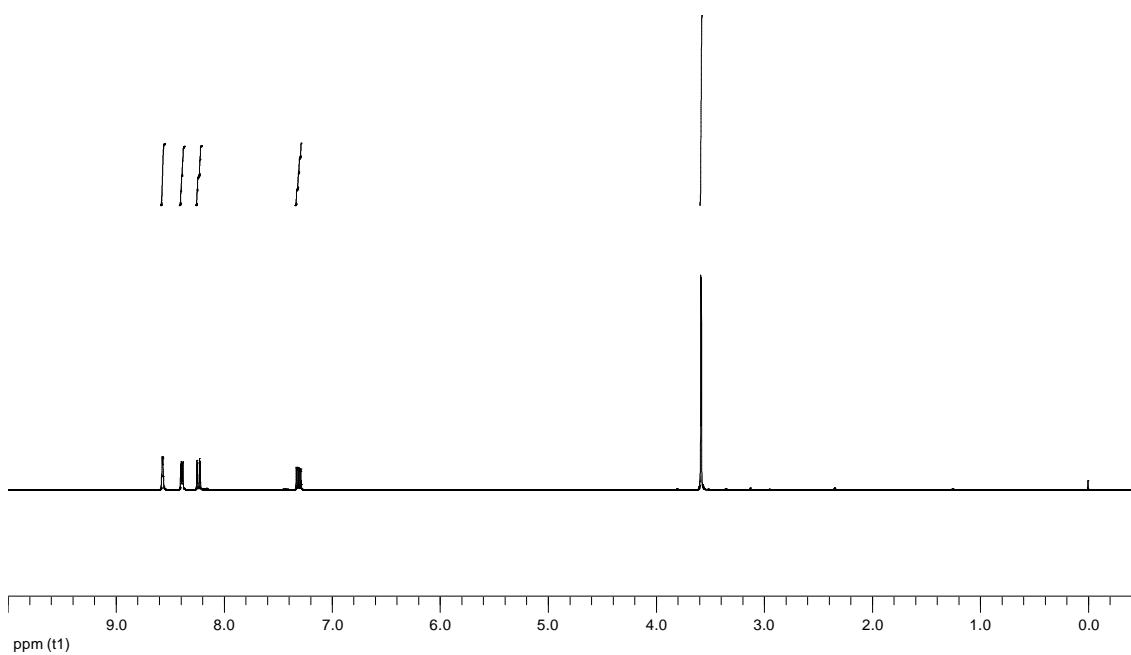


272



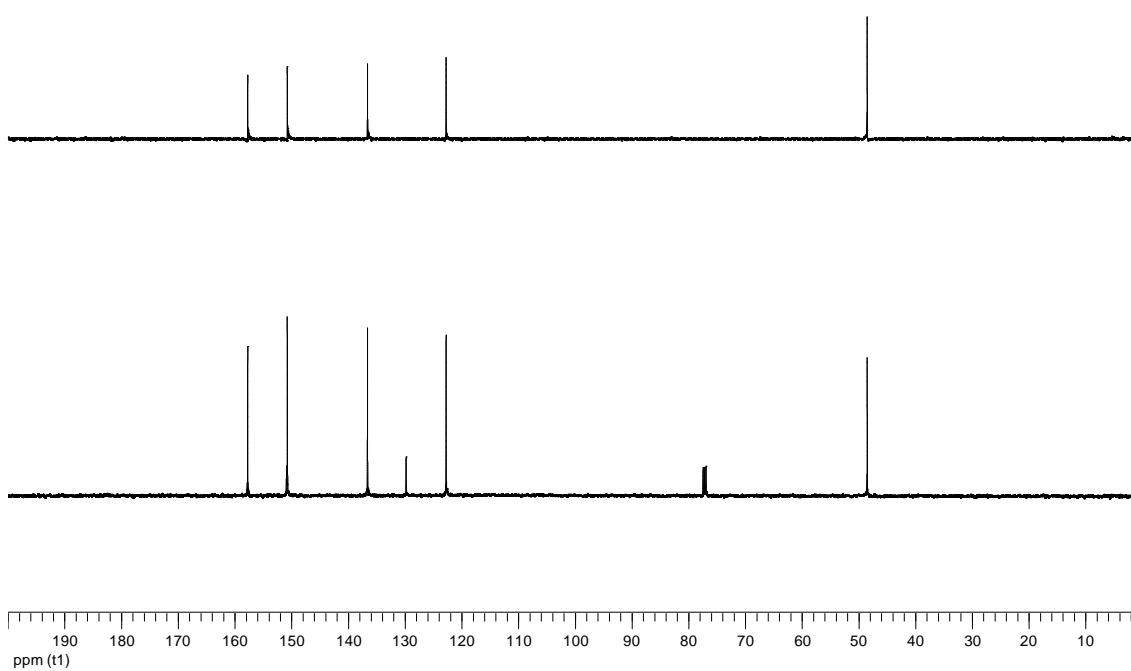
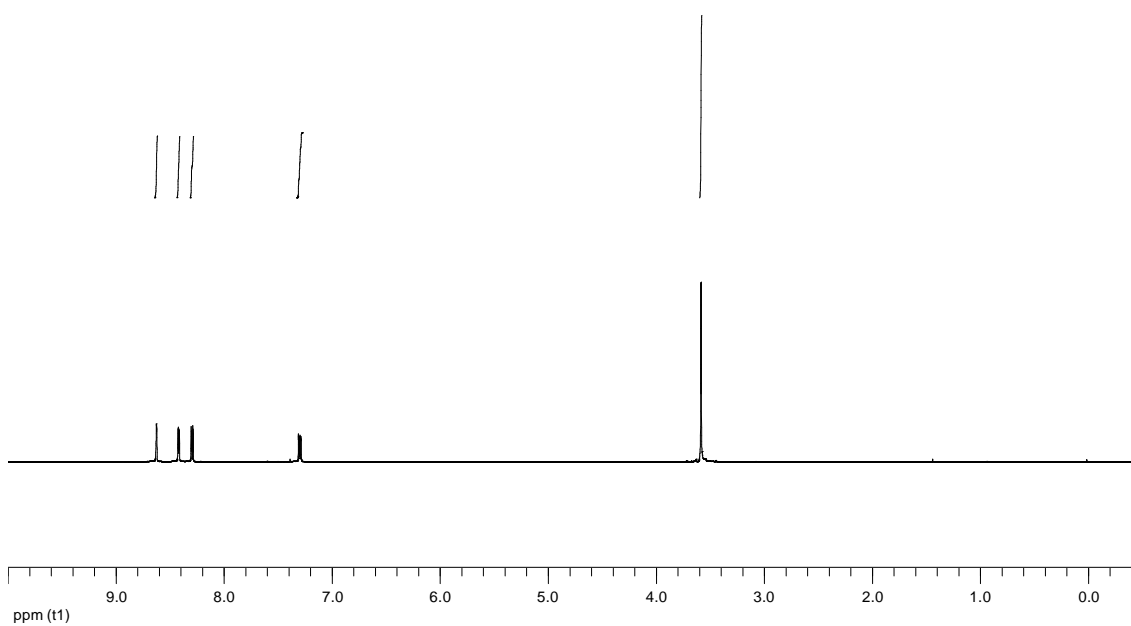


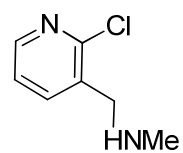
274



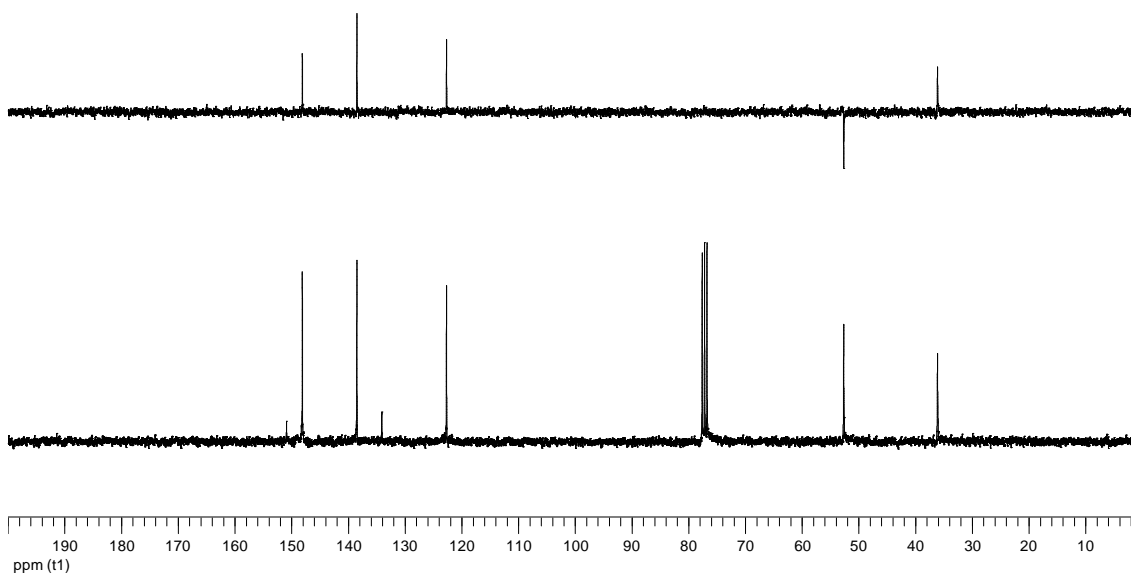
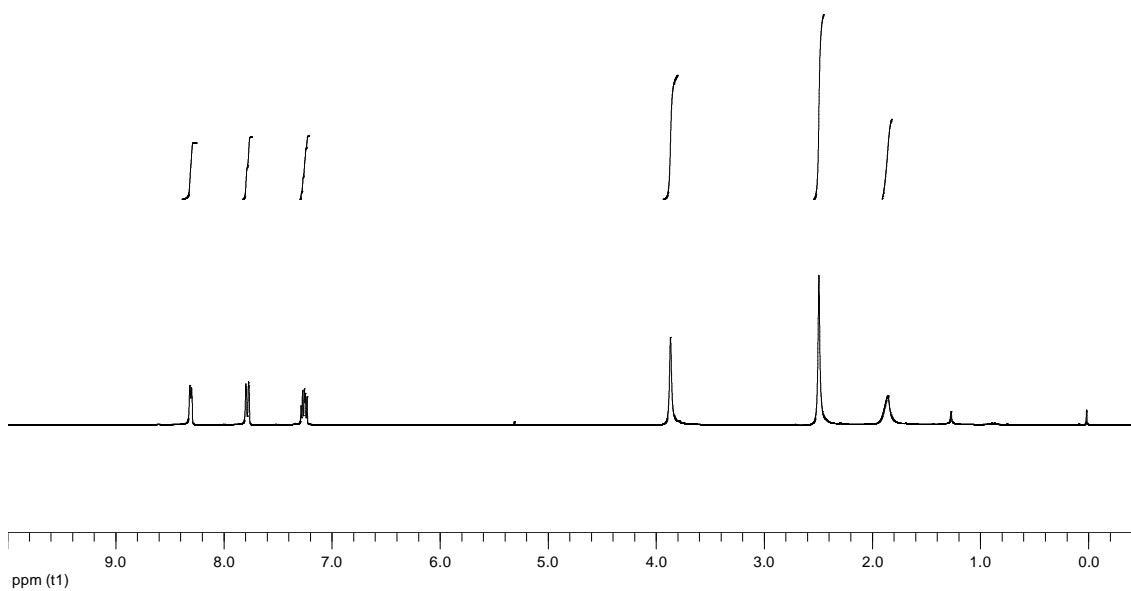


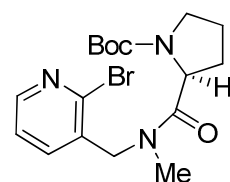
276



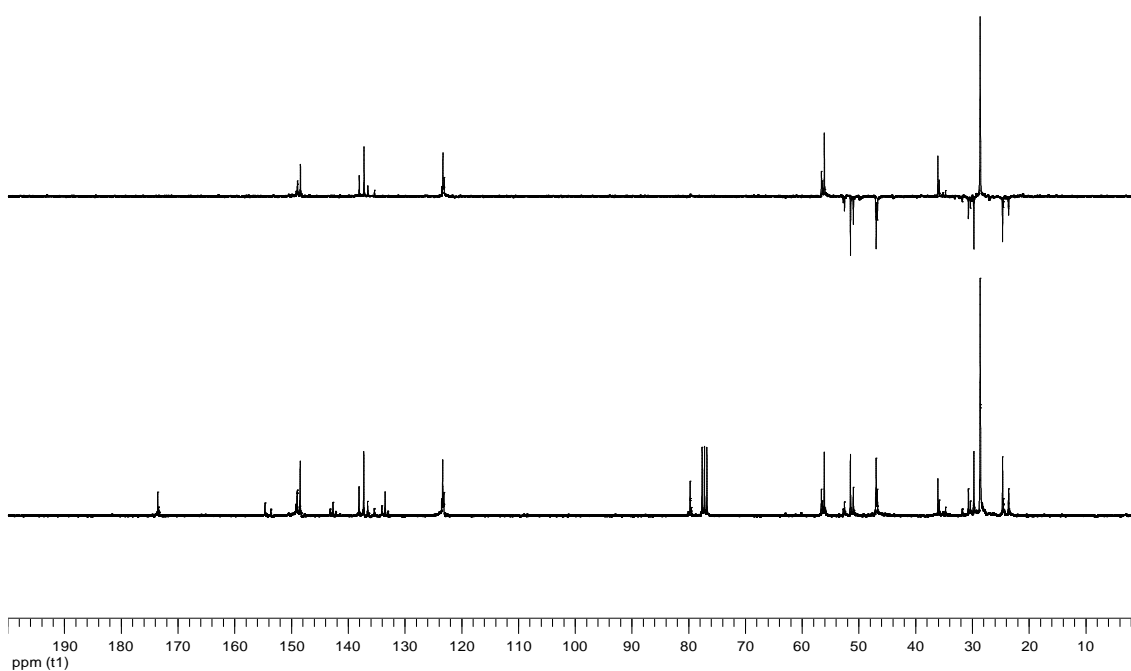
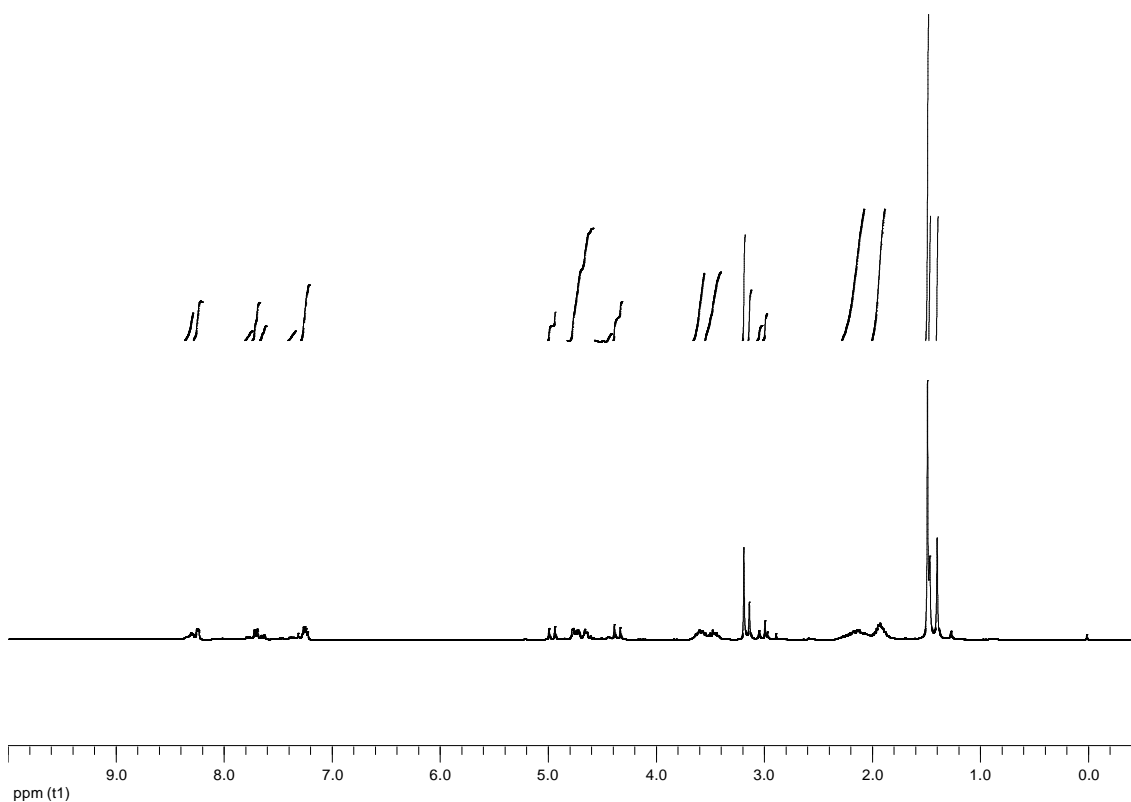


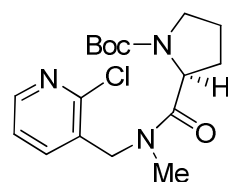
277



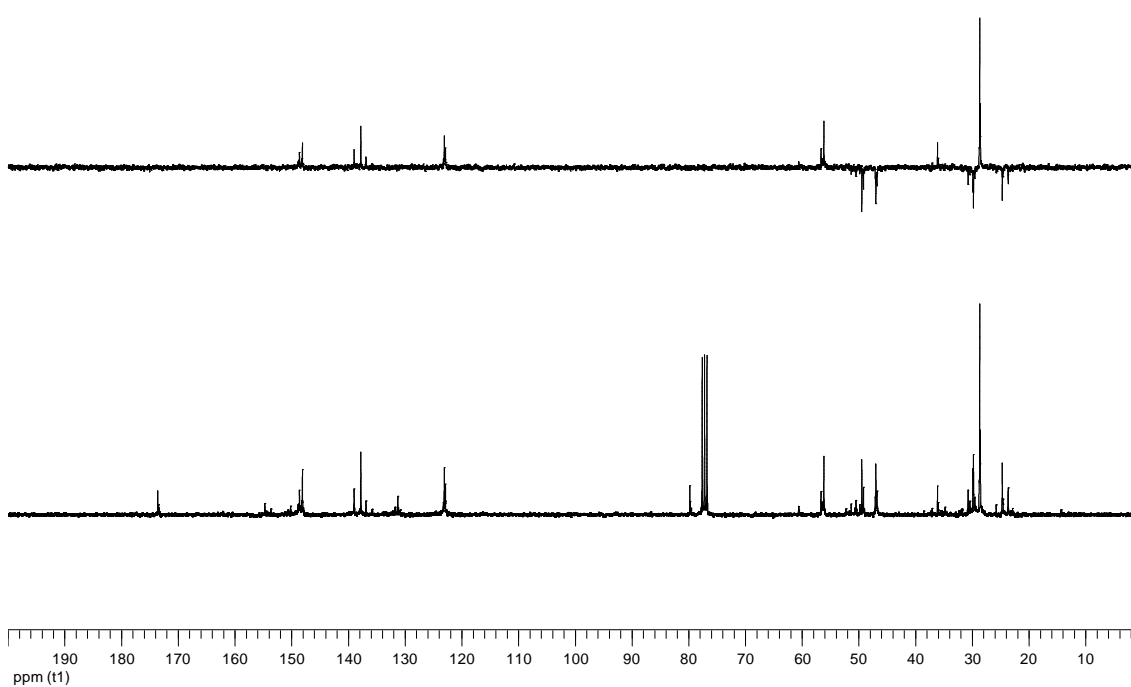
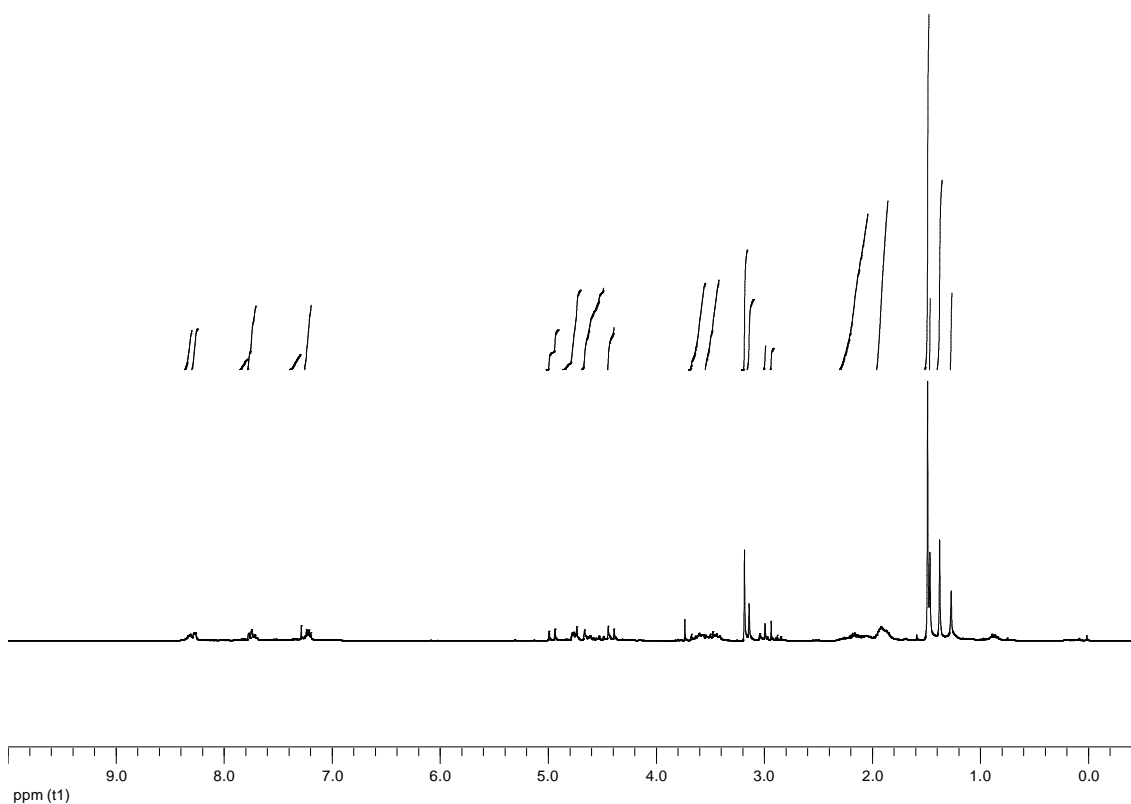


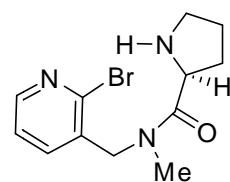
278



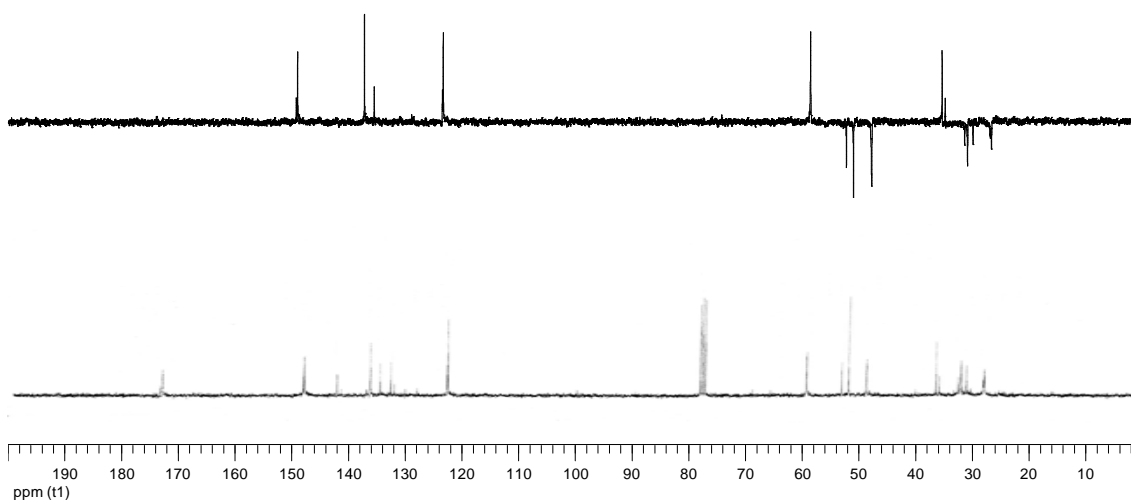
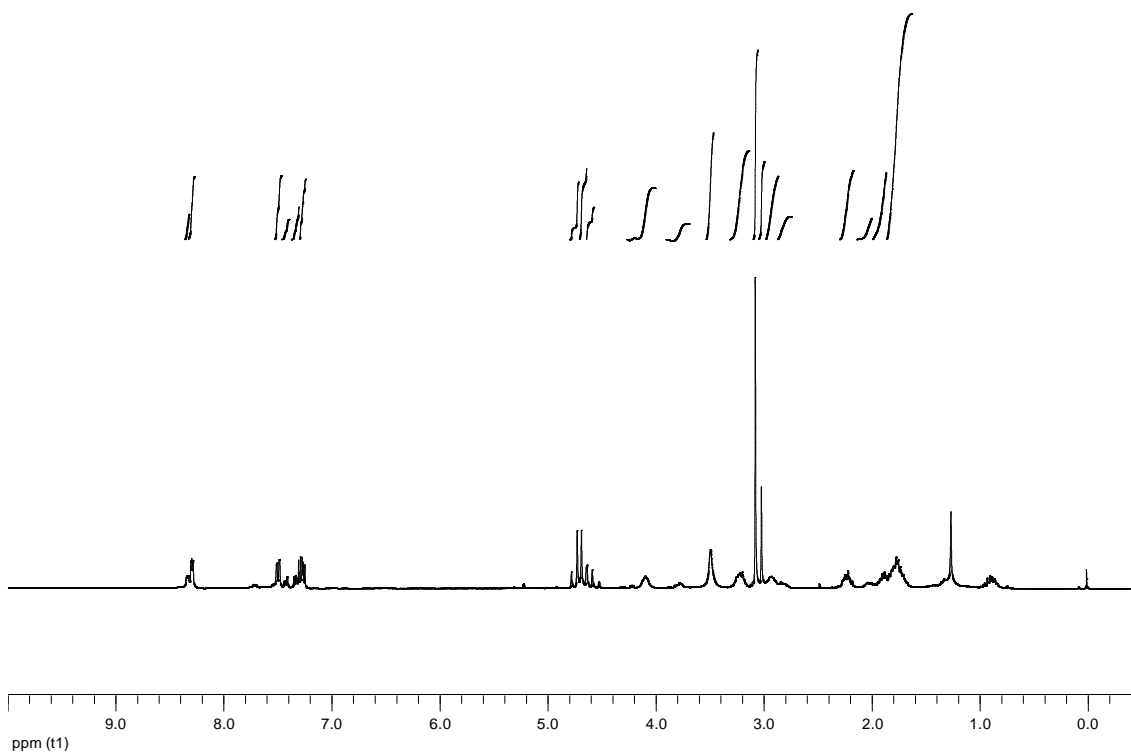


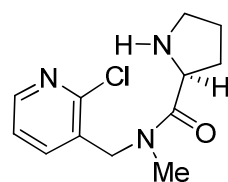
280



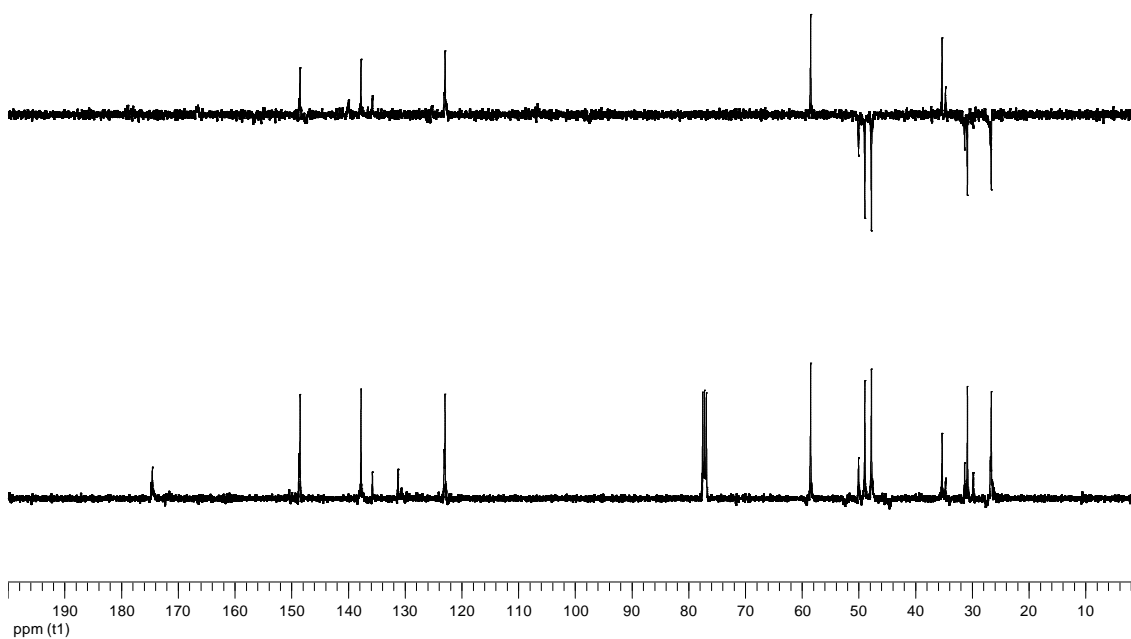
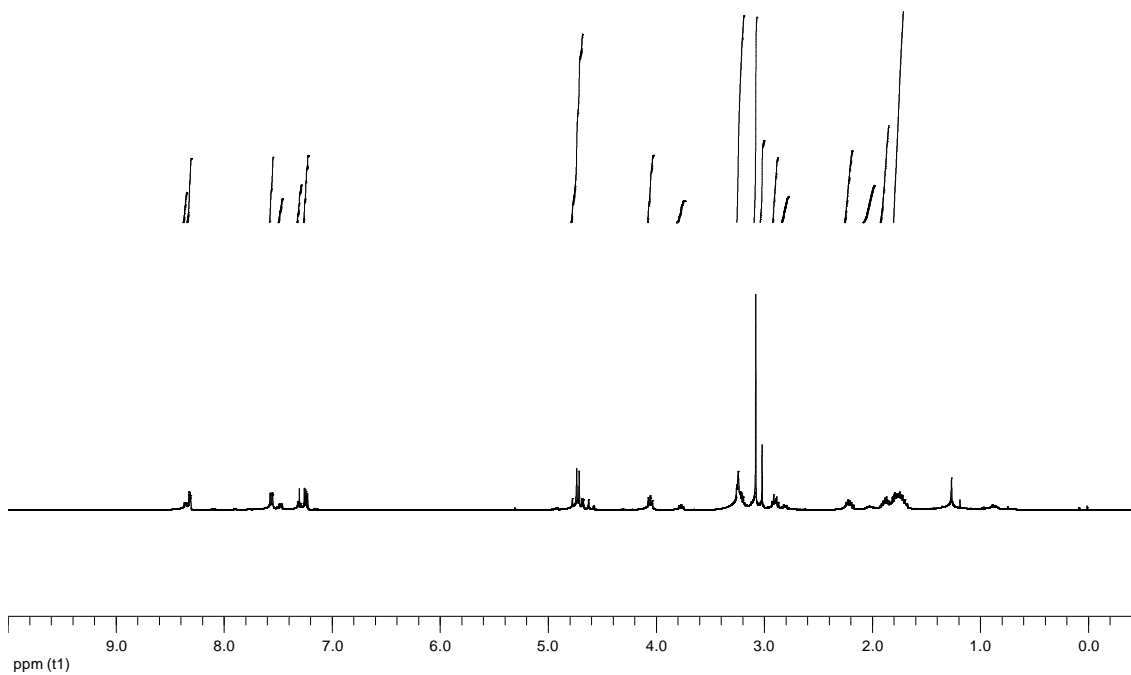


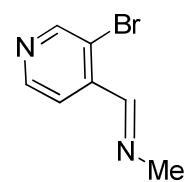
279



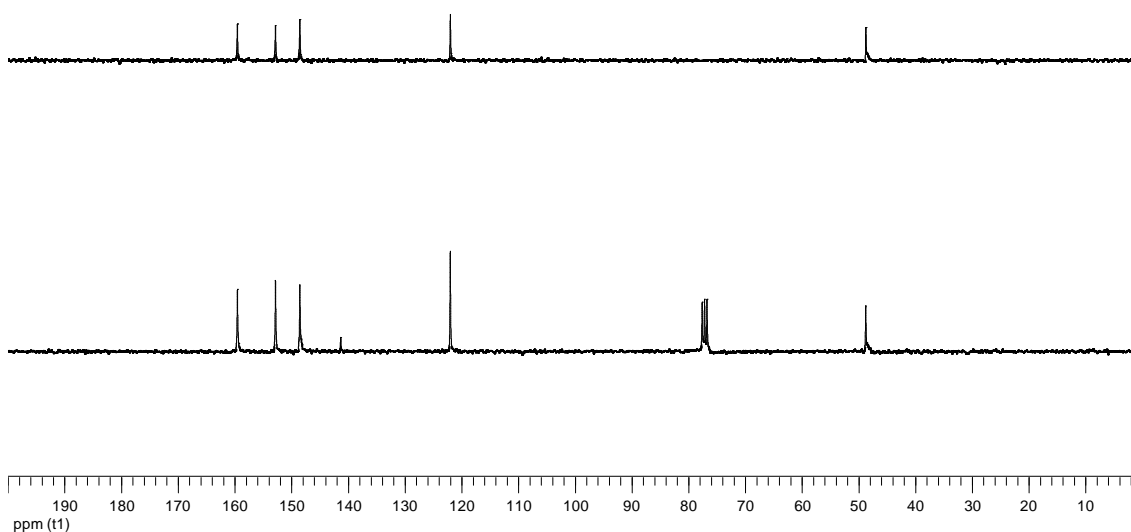
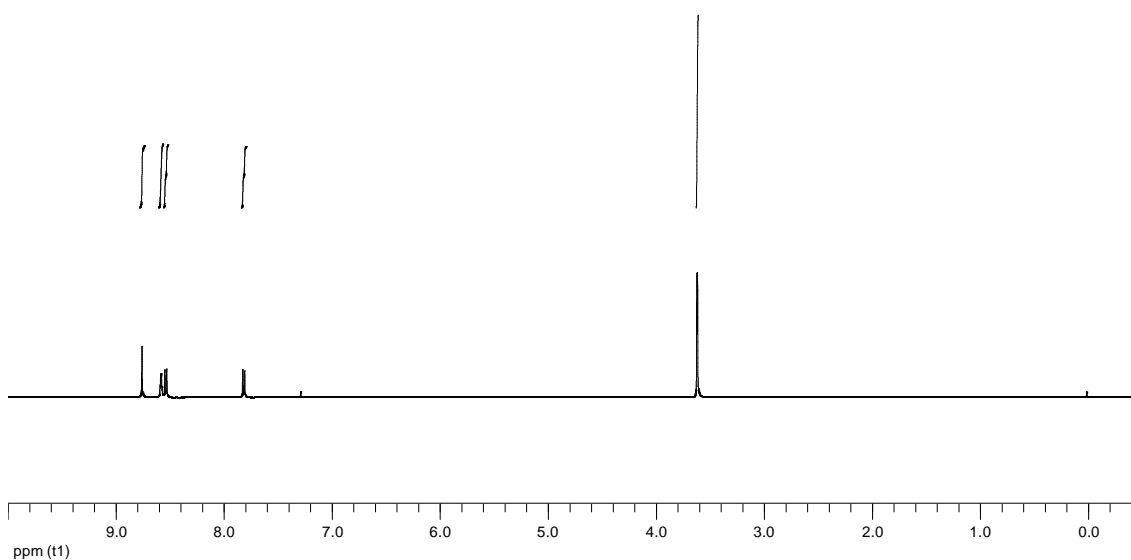


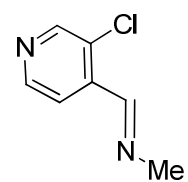
281



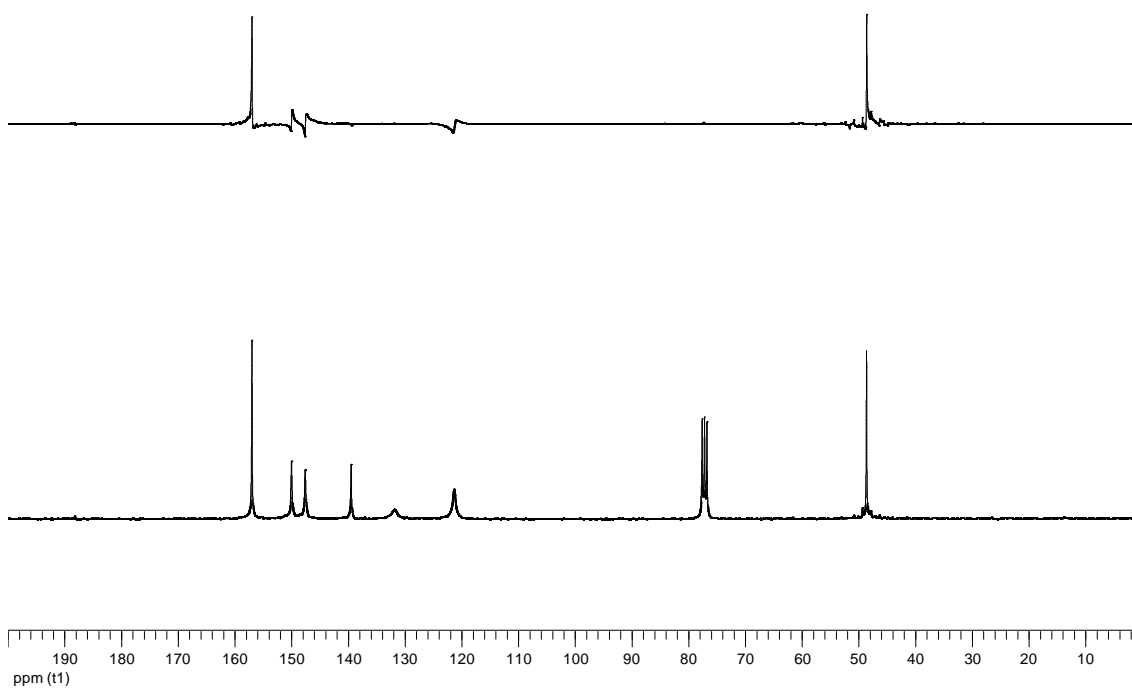
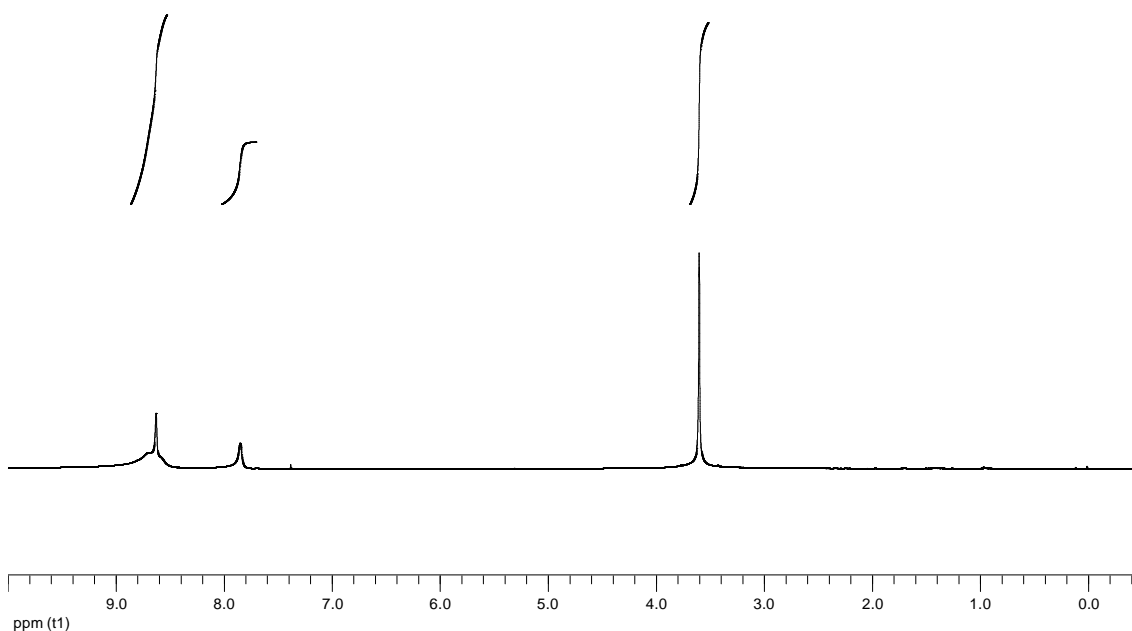


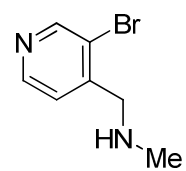
282



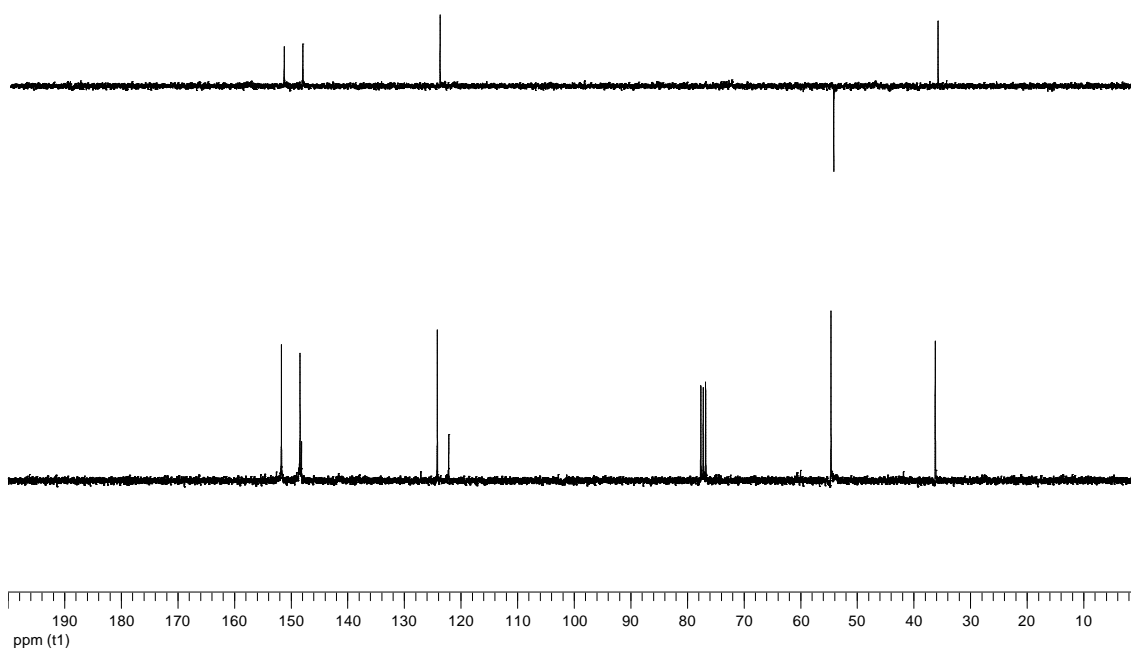
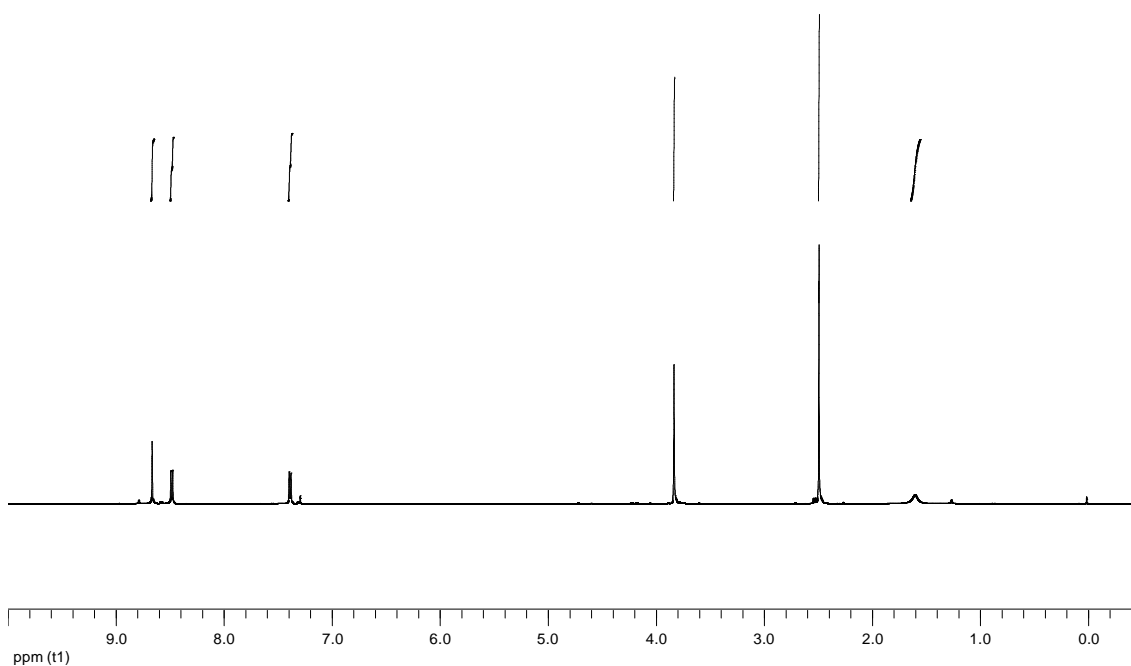


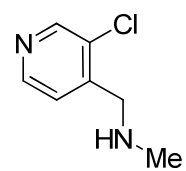
287



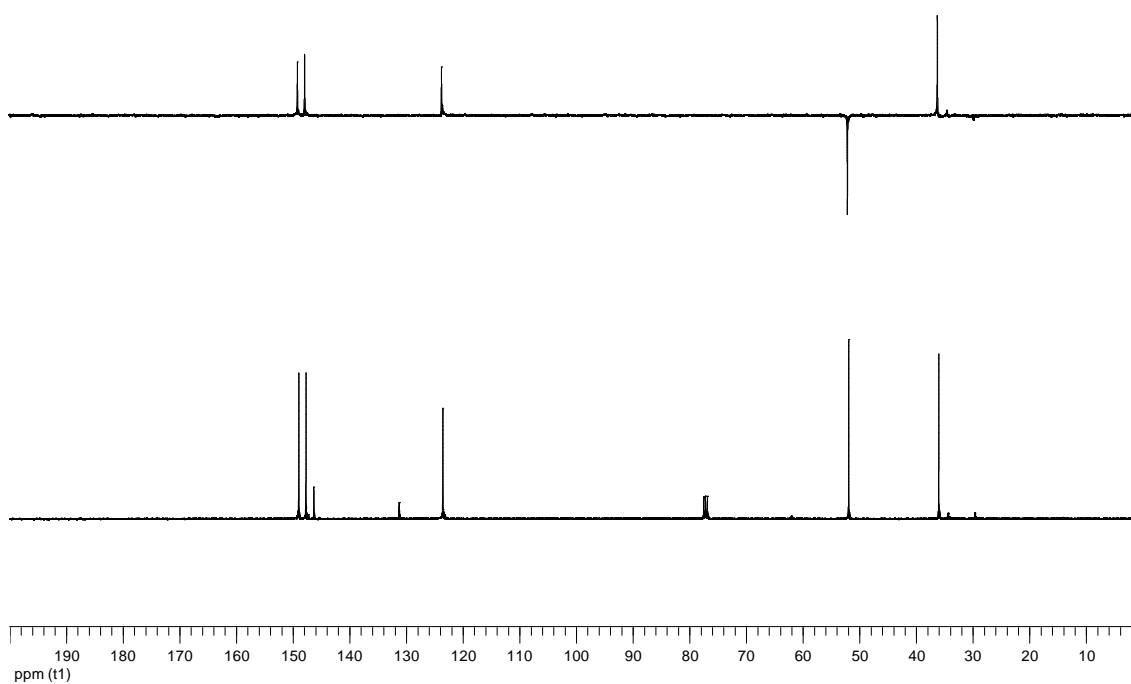
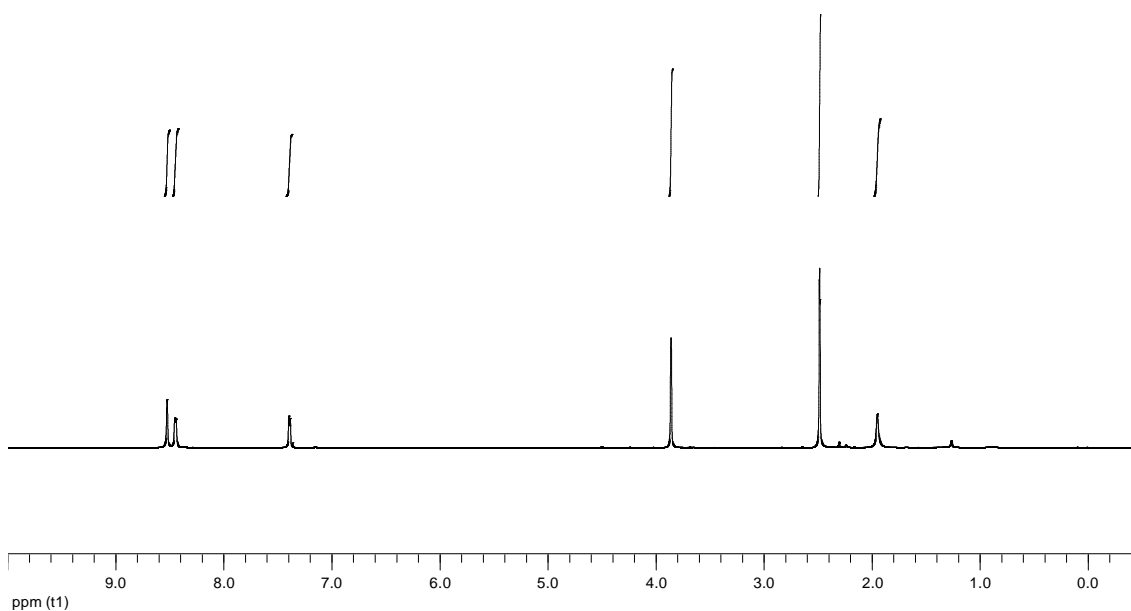


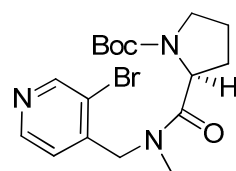
283



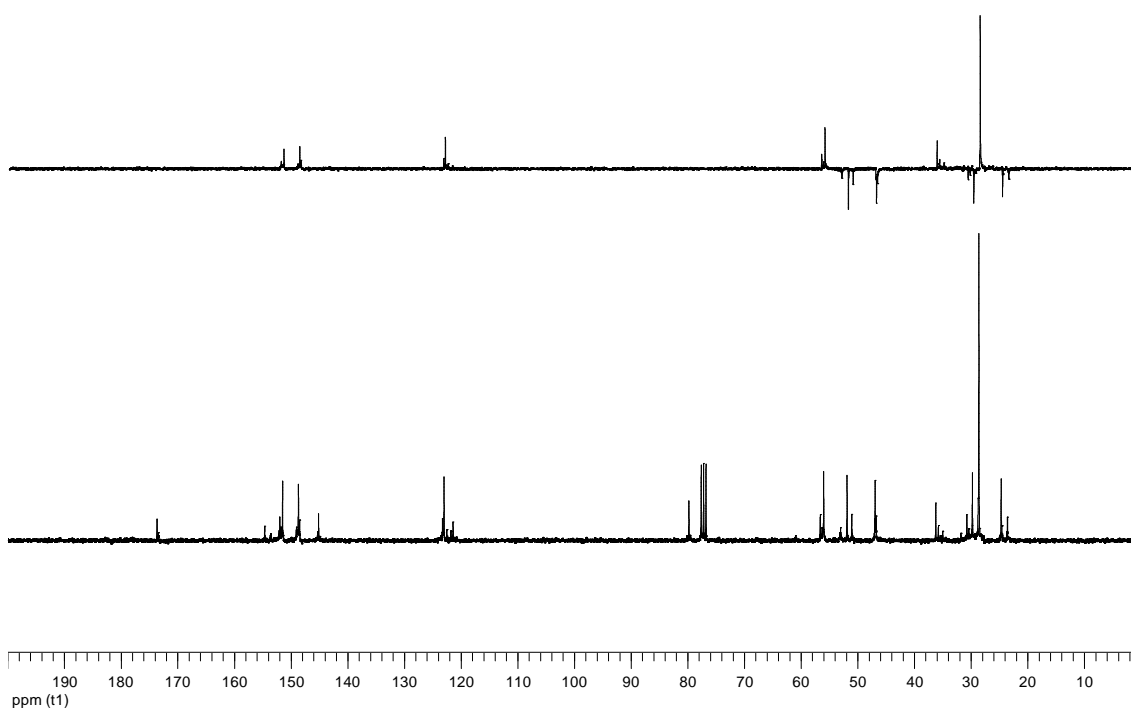
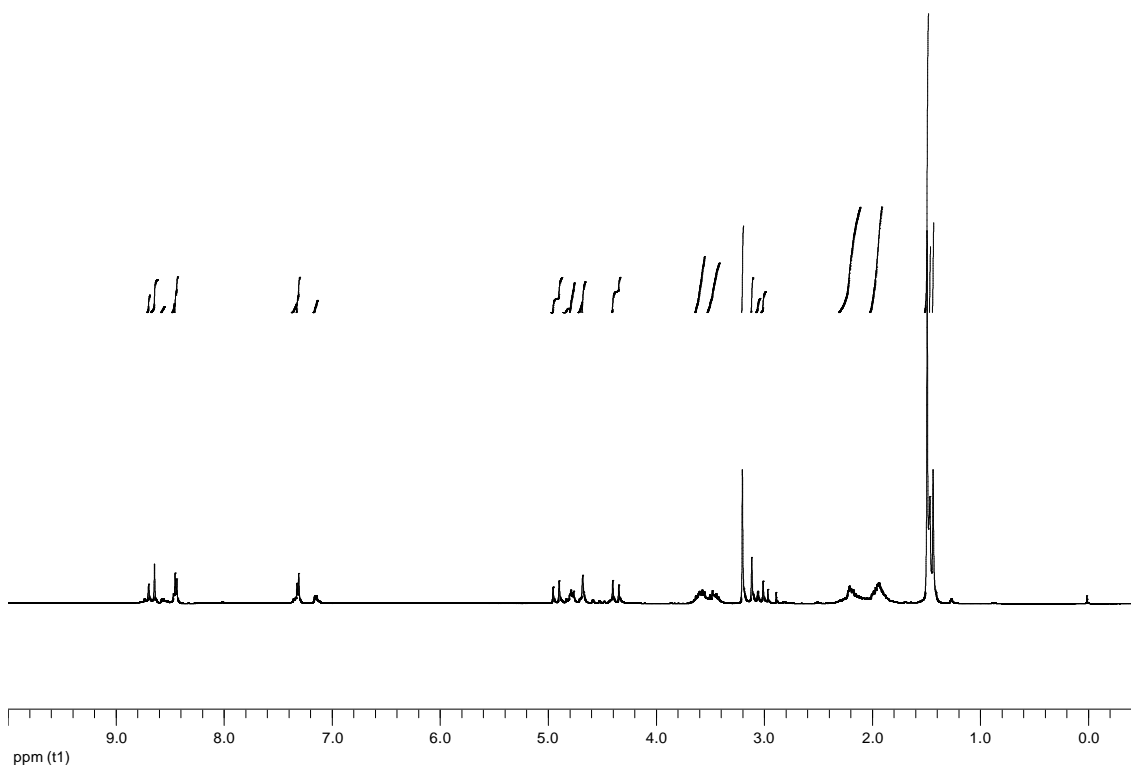


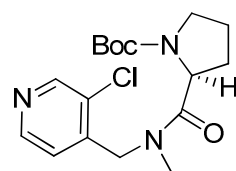
289



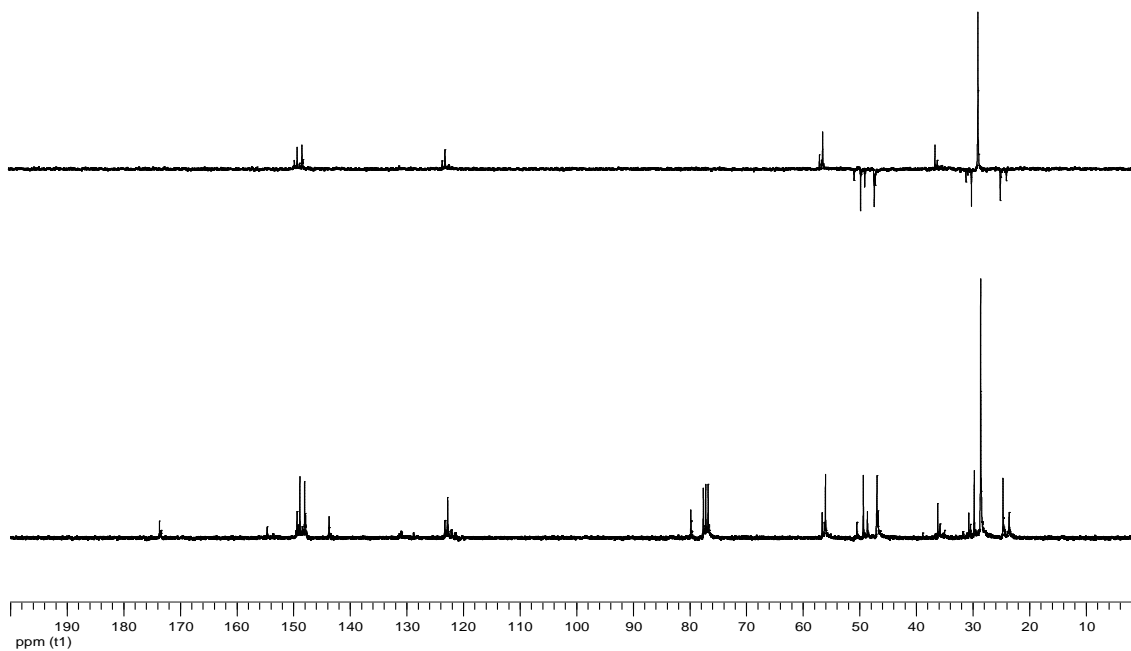
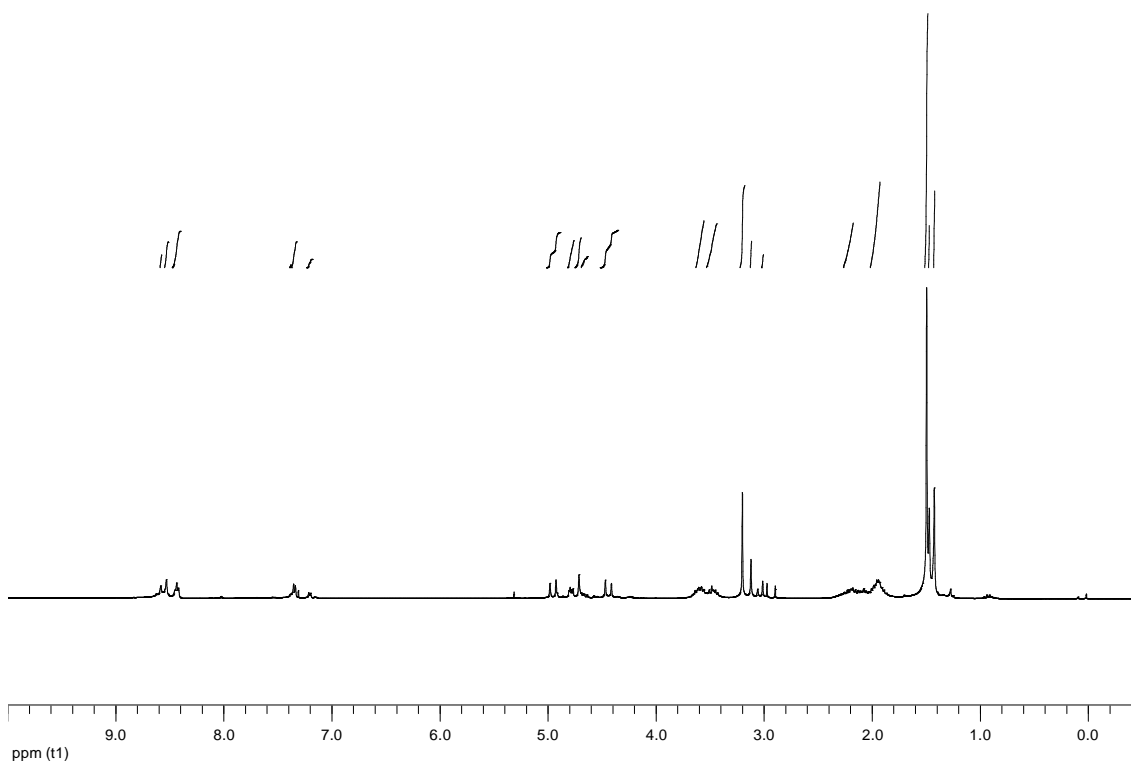


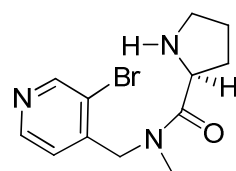
284



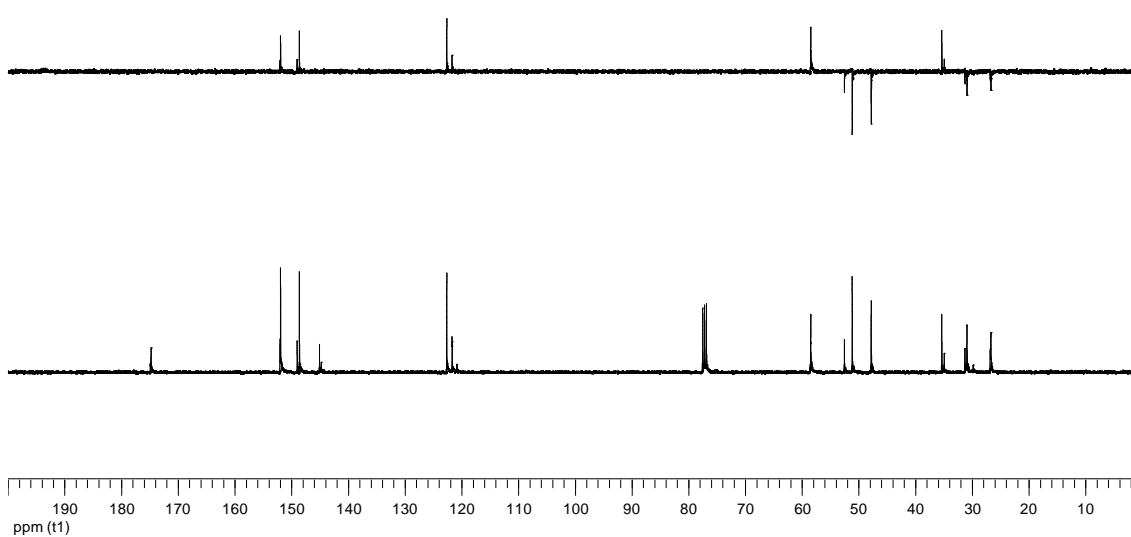
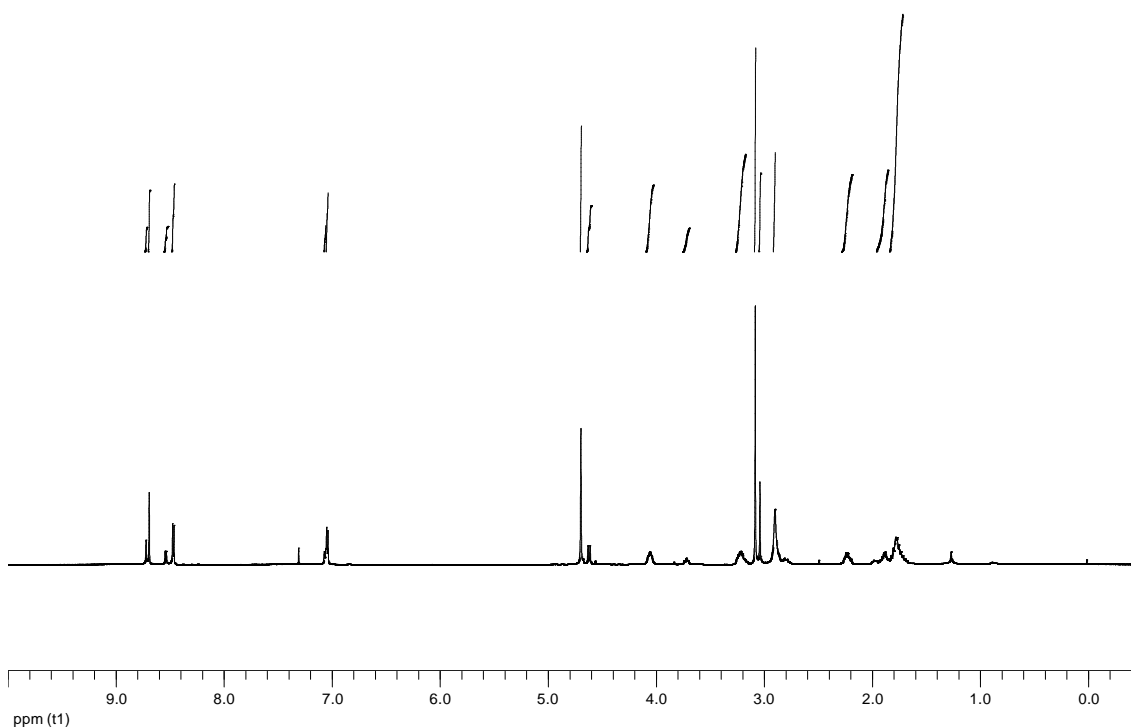


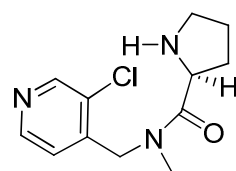
288



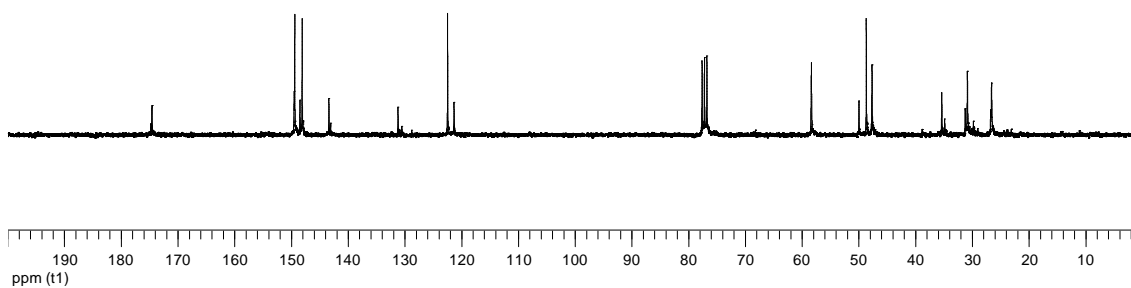
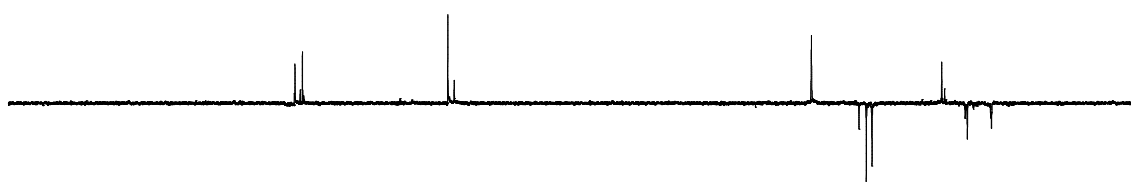
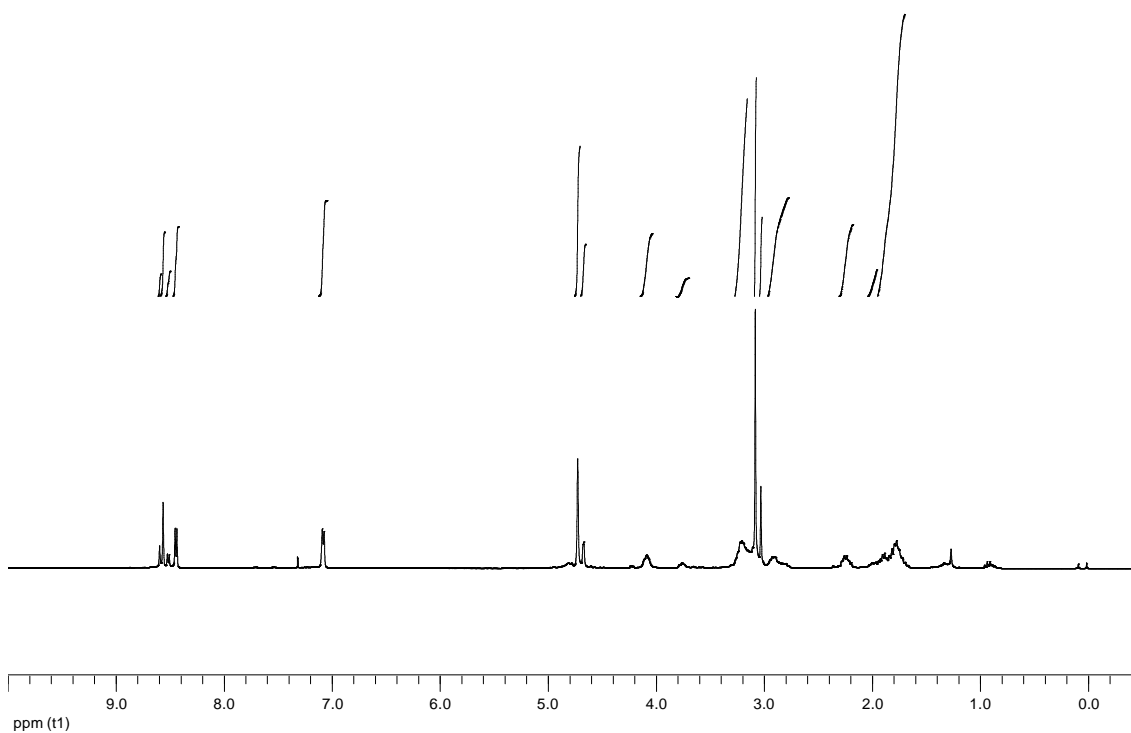


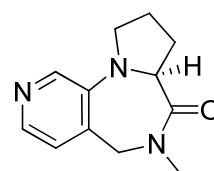
285



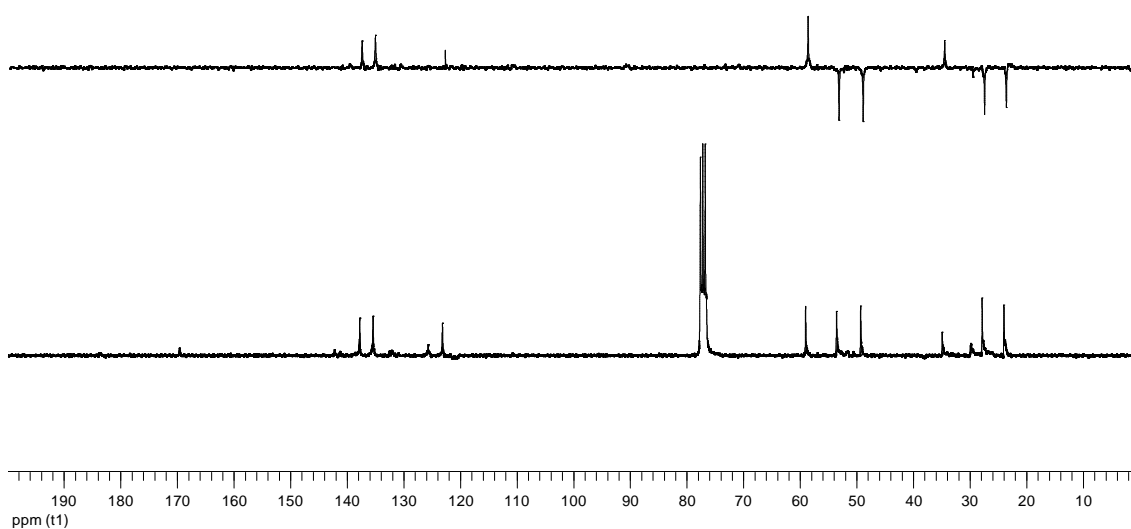
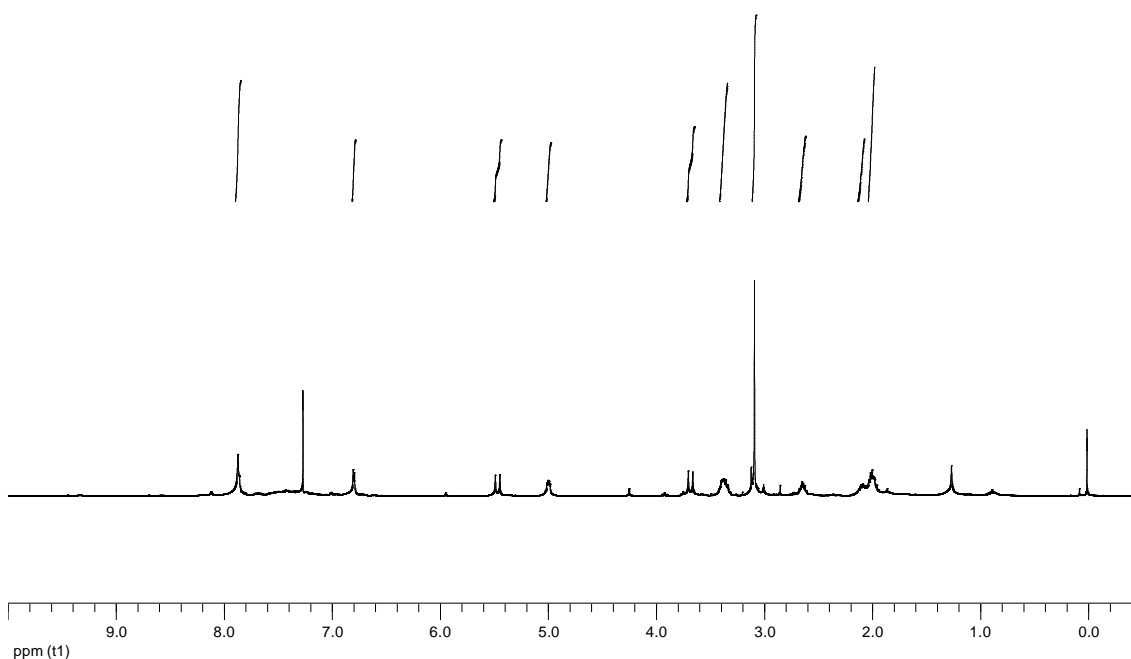


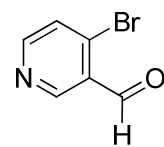
289



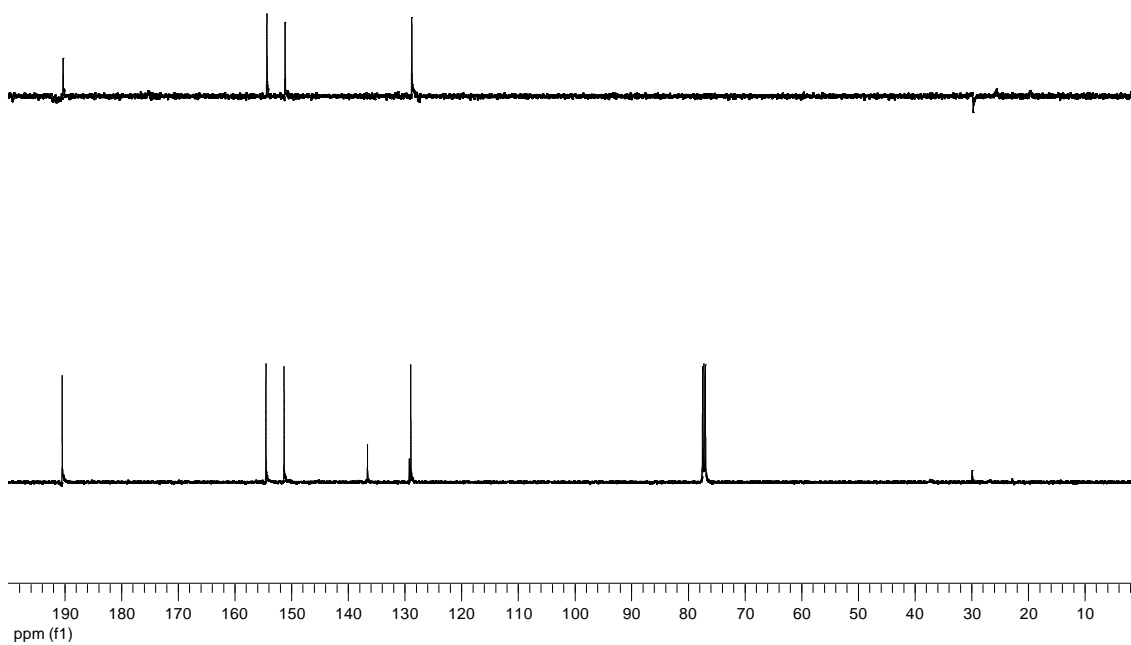
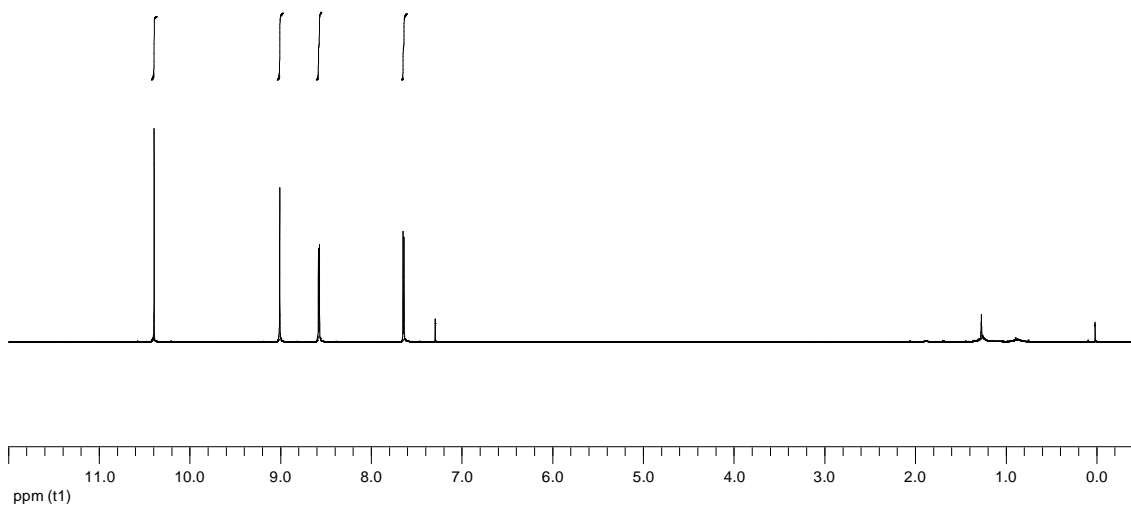


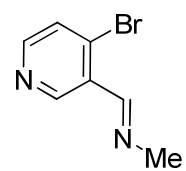
126b



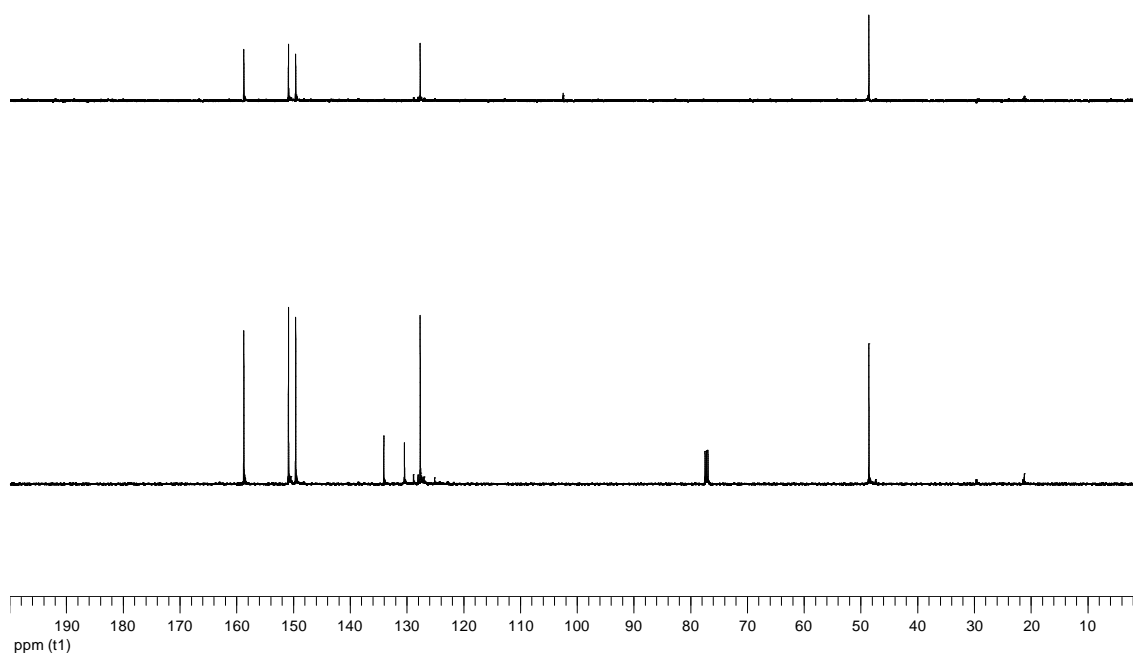
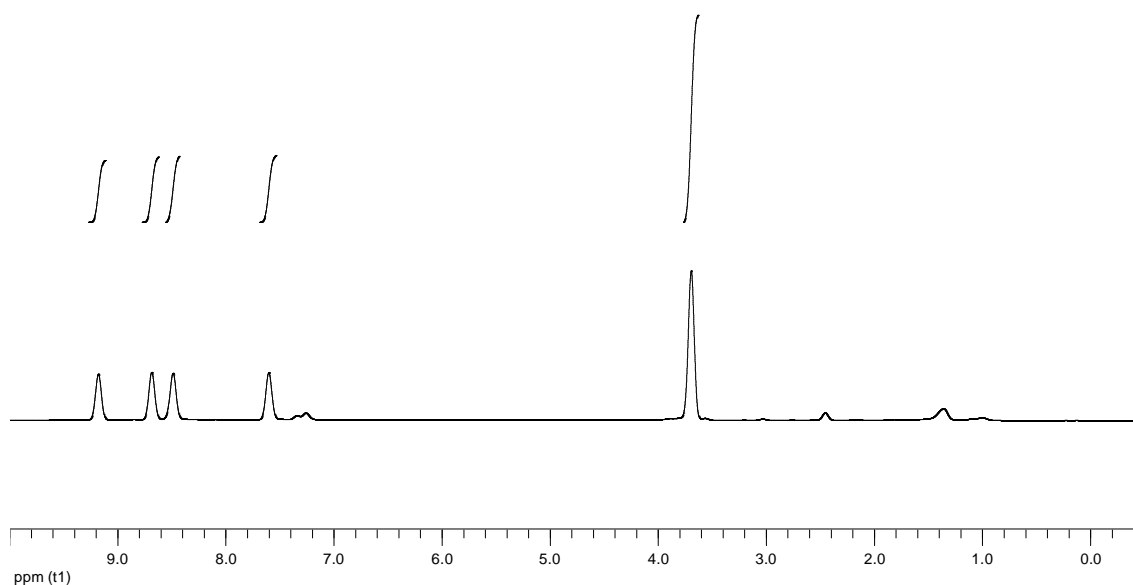


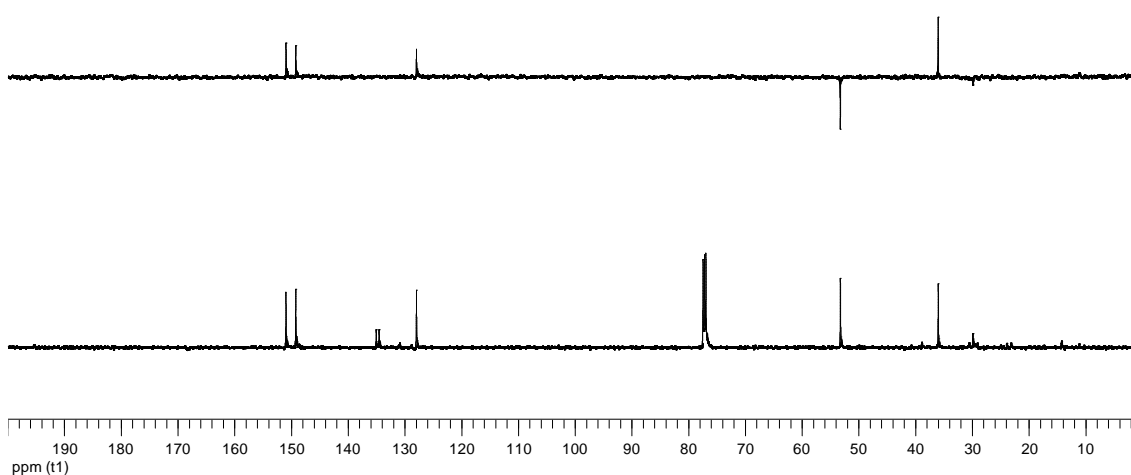
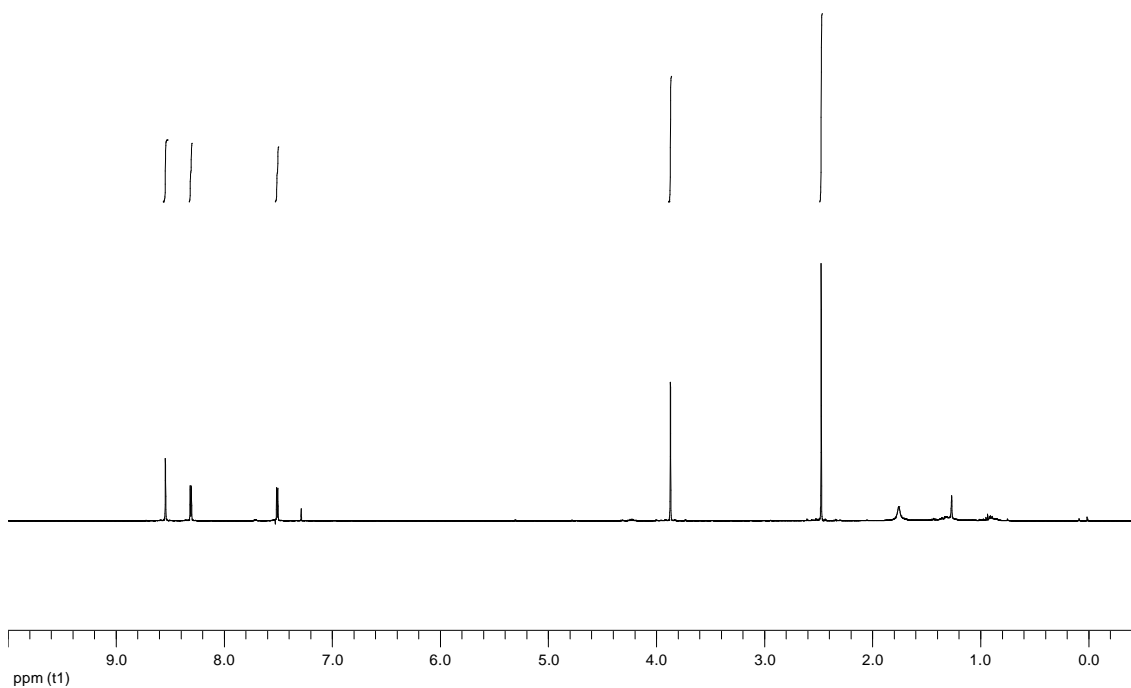
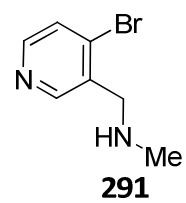
234

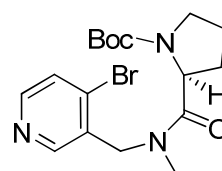




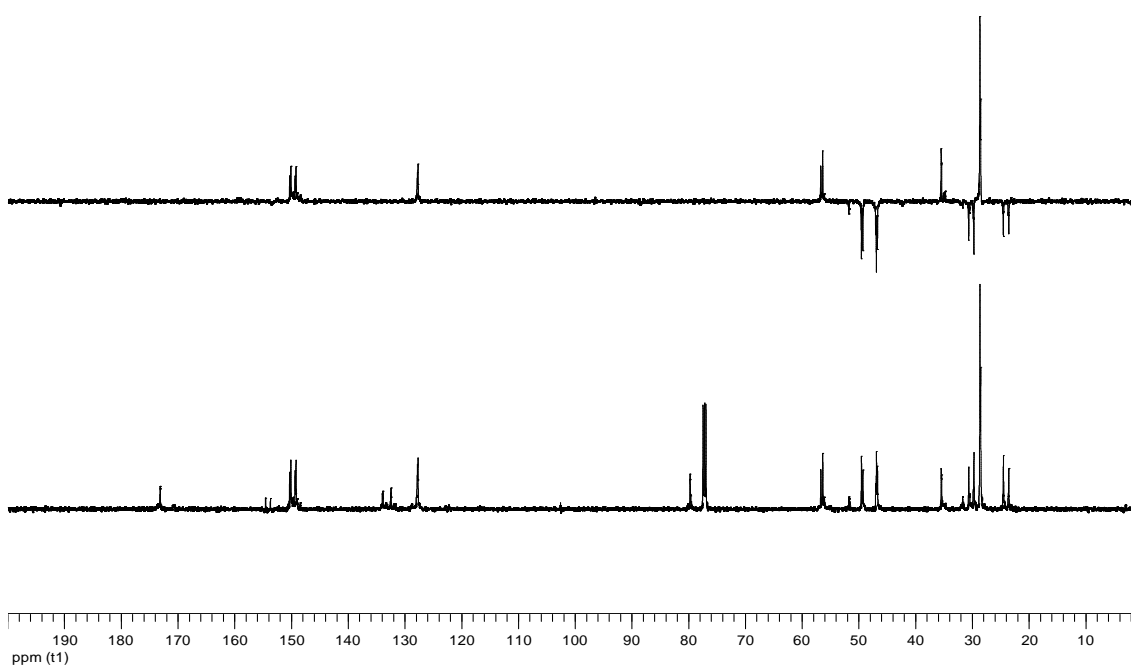
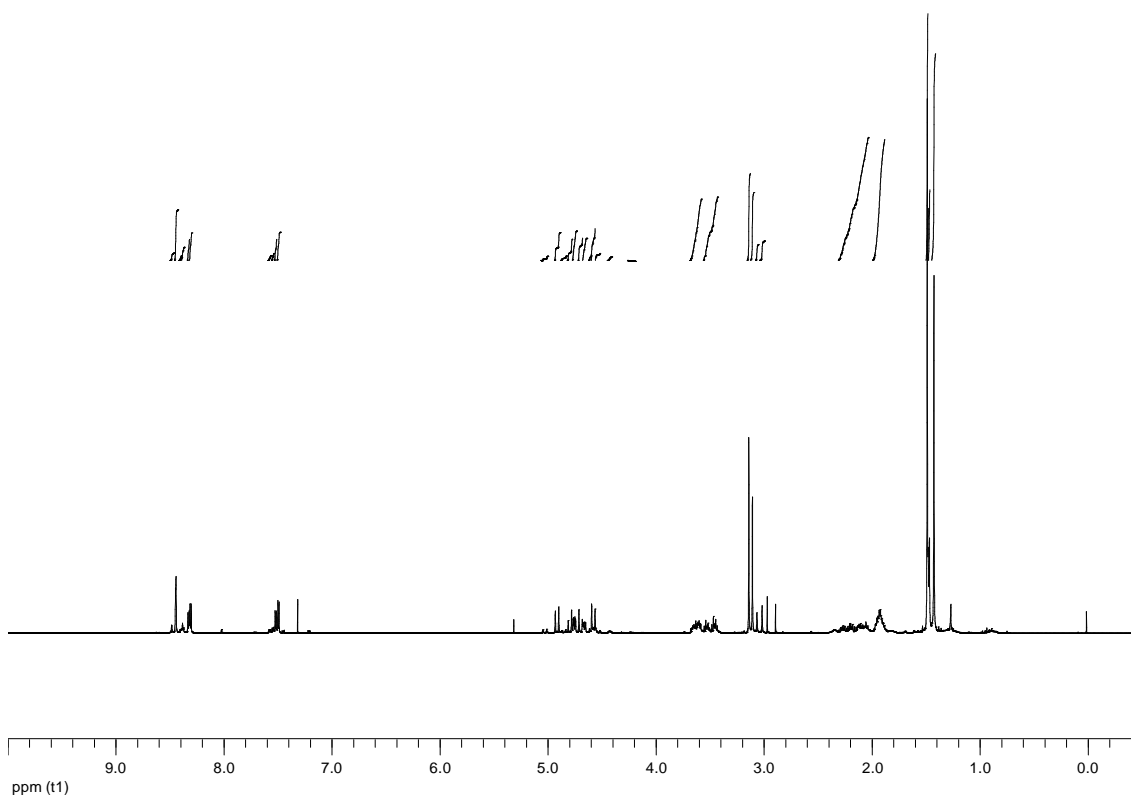
290

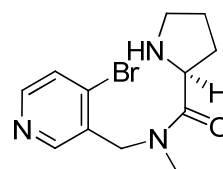




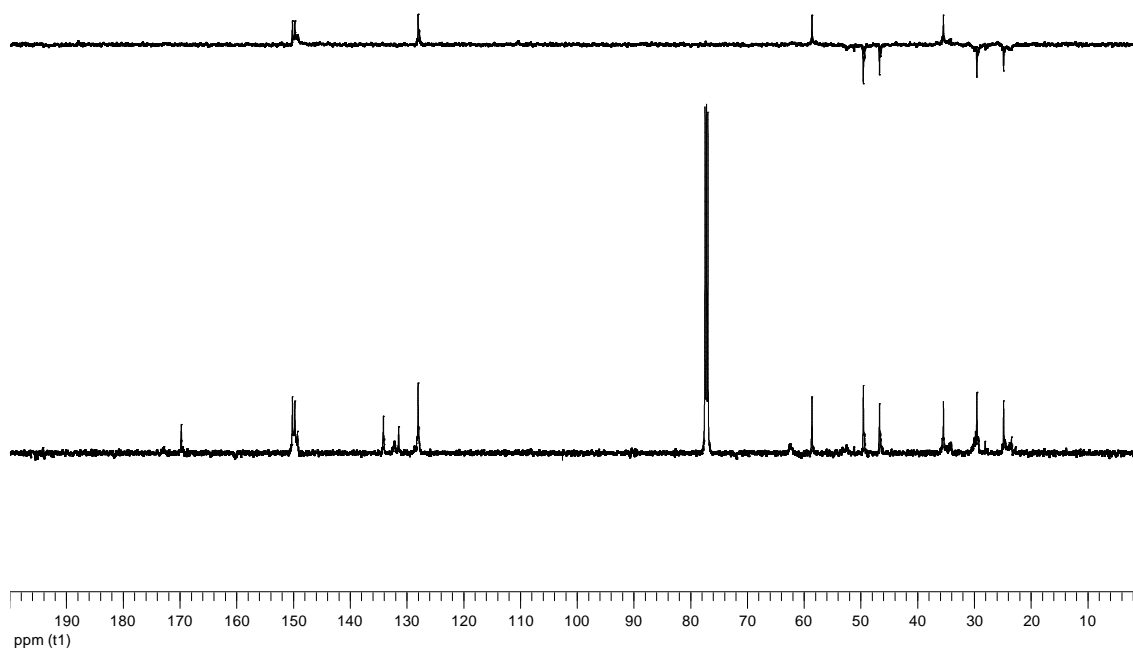
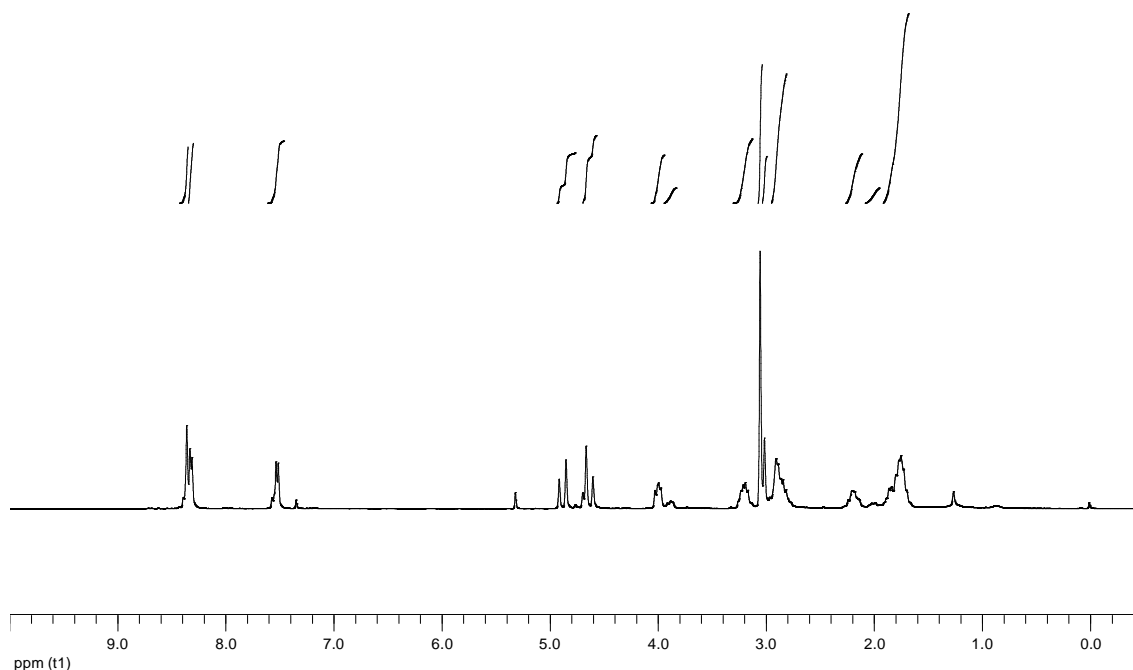


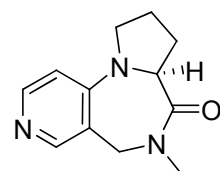
292





293





126c

